

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Einfluss der Radikalität der Resektion
eines Glioblastoma multiforme in
Kombination mit einer adjuvanten
Chemotherapie auf das Survival“**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Jochen Hubertus

aus Sankt Wendel

Dekane: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. PD Dr. med. Woiciechowsky
2. PD Dr. med. Herrlinger
3. Prof. Dr. med. Westphal

Datum der Promotion: 11.01.2005

Danksagung

Bedanken für die Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, möchte ich mich bei:

Meinen Eltern

Frau Martina Mahler, der Mutter meiner Kinder

Meinen Geschwistern

Herrn PD Dr. med. Christian Woiciechowsky

Widmung

Ich widme diese Arbeit meinen zwei Kindern

Ella Pippilotta Mahler

Moritz Johannes Hermann Hubertus

1 Bedeutung, Biologie und Behandlung des Glioblastoma multiforme

Bösartige Tumore des zentralen Nervensystems sind eine eher seltene Erkrankung, bedeuten aber für den Patienten einen wesentlichen Einschnitt in sein Leben. Denn sowohl die Symptome, deren Wirkungen auf das Individuum und dessen Umwelt, wie auch die meist infauste Prognose verlangen von dem Patienten und seinen Angehörigen sich mit Ihrem Leben neu auseinander zu setzen.

Der Anteil der primären Gehirntumoren an allen neu diagnostizierten Neoplasien im Erwachsenenalter beträgt 2%. 1999 lag in den USA die geschätzte Zahl der neu an solchen Neoplasmen Erkrankten bei 16.800. Im gleichen Jahr verstarben schätzungsweise 13.100 an einem Hirntumor erkrankte Patienten. In der Altersgruppe unter 19 Jahren stehen diese Tumoren an Platz zwei der Todesursachen durch Neoplasmen, bei den 40 – 59 jährigen auf Platz fünf [1]. Damit liegt die Inzidenz aller primären Hirntumoren – benigne wie maligne – bei 11,8 auf 100.000 Personen, die malignen alleine bei 6,5. Die insgesamt häufigsten Hirntumoren sind Metastasen (33-50%) ausgehend vor allem von Bronchial-, Nieren- und Mammakarzinomen, malignem Melanom, gastrointestinalen Tumoren, grundsätzlich aber auch von fast allen anderen extrakraniellen malignen Tumoren. Die häufigste maligne hirn-eigene Neubildung ist das Glioblastoma multiforme, das allein an den Gliomen einen Anteil von 50% einnimmt. Die Inzidenz maligner Tumoren zeigt in der Kindheit einen ersten Gipfel und steigt dann wieder jährlich um annähernd 1,2%, bis sie dann um das 70. Lebensjahr ein Plateau erreicht.

Intrakranielle Tumoren

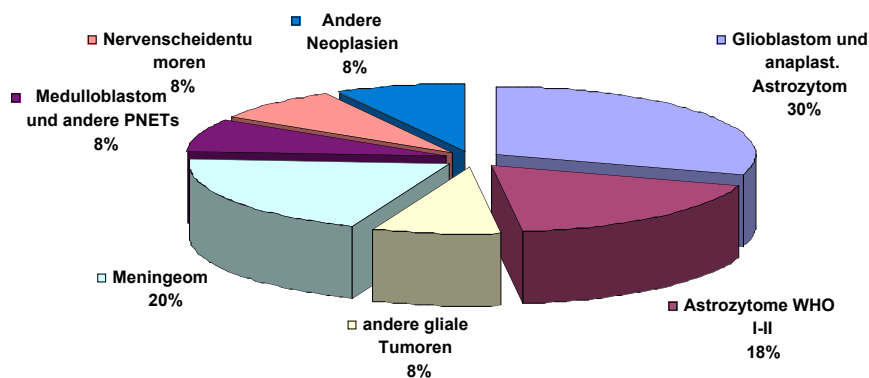


Abb. 1 Prozentuale Verteilung intrakranieller Tumoren

Die malignen Hirntumoren stellen eine Herausforderung an die moderne Medizin dar. Das schnelle und destruierende Wachstum, das geringe Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen und das kurze Intervall bis zum Rezidiv bereitet nach wie vor große Schwierigkeiten in Ihrer Behandlung. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für das Glioblastom bei 4%. Weniger als 20% leben länger als ein Jahr und die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei ungefähr 10 Monaten (jeweils ab Diagnosenstellung). Positiv prognostische Faktoren sind vor allem ein Lebensalter unter 60 Jahren, die perioperative Konstitution des Erkrankten, das anhand des Karnofsky-Index erfasst wird, und die Tumorkomplexion [2].

Generell kann man sagen, dass die Patienten bislang von allen therapeutischen Maßnahmen am meisten von einer Operation profitieren. Grob einschätzend gilt, dass heute mit der Operation eine Lebensverlängerung um ein halbes Jahr zu erreichen ist. Die postoperativ angeschlossene akzelerierte, hyperfraktionierte Radiotherapie führt zu einer weiteren Lebensverlängerung um drei Monate. Bei der Chemotherapie ist es noch weitgehend unklar welchen Einfluss die Therapie auf das Survival hat. Es gibt allerdings Hinweise, dass eine Chemotherapie das Leben um weitere drei Monate verlängert. Das bedeutet bei einer Ausschöpfung aller therapeutischen Maßnahmen eine Verlängerung des Lebens um ein Jahr.

1.1 Pathologische Klassifikation

Unter dem Begriff ‚primäre ZNS-Tumoren‘ fasst man eine Vielzahl von Neoplasien des neuroepithelialen Gewebes zusammen. Die WHO teilt diese in neun Kategorien [2,3], die sich an den Ursprungszellen orientieren:

- Infiltratives Astrozytom
- Glioblastoma multiforme
- Medulloblastom
- Oligodendrogliom
- Ependymom
- Meningiom
- Gemischtes Oligoastrozytom
- Pilozytisches Astrozytom
- andere

Die von den Astrozyten abstammenden Tumoren reichen von langsam wachsenden, niedergradigen bis zu den schnell und destruktiv wachsenden hochgradigen Neoplasmen. Die höhergradigen Tumoren wie das anaplastische Astrozytom WHO Grad III und das Glioblastoma multiforme WHO Grad IV machen den wesentlichen Teil der astrozytären Tumoren aus.

Um eine Vergleichbarkeit von klinischen und experimentellen Studien zu gewährleisten hat man sich auf ein vereinheitlichtes Klassifizierungsschema geeinigt, das die verschiedenen Tumore des Zentralnervensystems erfasst. Dazu hat die WHO ein einheitliches Grading basierend auf dem vierstufigen System von Daumas-Duport [4] (s. Tab 1) etabliert. Der Tumor wird gemäß den WHO-Richtlinien beurteilt nach:

Histologie

- Zellzahl
- Kern- und Zellpleomorphismus
- Mitosen/ Mitosefiguren
- Endothelialer Proliferation
- Nekrosen

Genetischen Alterationen

WHO	Tumor	Dignität	Histologie	genetische Alterationen
I	pilozytisches Astrozytom	benigne	bipolare, piloide Zellen Rosenthal-Fasern eosinoph. Körperchen	Akkumulation von p53 (>50%) Deletion des Chromosoms 17q (< 20%)
II	Astrozytom	niedergradig	Kernatypien	Mutation von p53 (>25%)
III	anaplastisches Astrozytom	maligne	Kernatypien Mitosen	Mutation von p53 (>30%) und p16 (>20%) Deletion des Chromosoms 19q (< 50%)
IV	Glioblastoma multiforme	hochmaligne	Kernatypien Mitosen Nekrosen Gefäßproliferationen	Mutation von p53 (>30%) und p16 (>50%) Deletion des Chromosoms 10 (> 60%) und 19q (25%) EGF-Rezeptor-Amplifikationen (> 30%)

Tab. 1 WHO-Klassifikation astrozytärer Tumoren modifiziert nach Kleihues

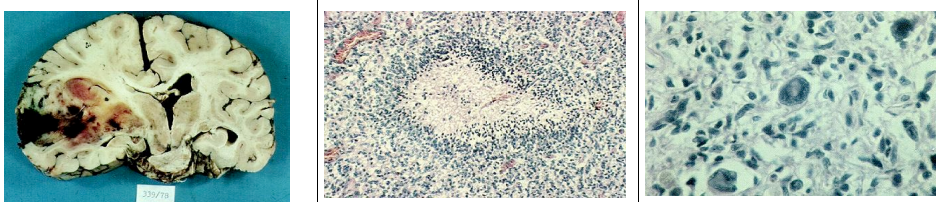


Abb. 2 Typische makroskopische und histologische Erscheinungen des Glioblastoma multiforme

1.2 Biologie des primären Glioblastoma multiforme

Schon seit einiger Zeit weiß man, dass es einer Kaskade vieler zellulärer und molekularer Veränderungen bedarf, die aus einem Astrozyten, beziehungsweise dessen Stammzelle, eine Tumorzelle werden lassen. Unter diesen Aberrationen versteht man sowohl die funktionelle Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen, als auch die Aktivierung und Überexpression von Onkogenen. Die daraus resultierende Störung in der Transkription von Proteinen führt zu einem Abweichen von der normalen zellulären Homöostase. Die Regulation des Zellzyklus und der Interaktion mit dem umgebenden Gewebe wird gestört. All diese Veränderungen laufen am Ende darauf hinaus, dass die Tumorzelle die Fähigkeiten erwirbt die Apoptose zu unterdrücken, unkontrolliert zu proliferieren, infiltrativ zu wachsen und eine eigene Vaskularisation zu initiieren. Einen groben Überblick über die das Glioblastom bedingenden Aberrationen vermag die Abb. 3 zu vermitteln.

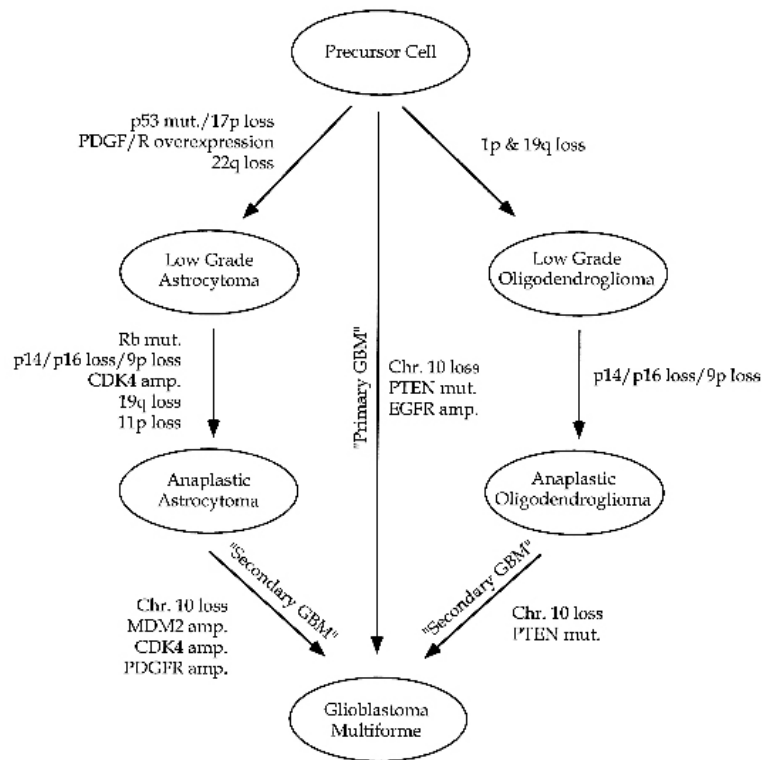


Abb. 3 Stationen genetischer Aberrationen hin zum Glioblastoma multiforme [2]

1.2.1 p53-Gen

Beim klinischen Verlauf des Glioblastoms kann zwischen primären und sekundären Glioblastomen unterschieden werden. Diese klinische Einteilung findet sich auf chromosomaler Ebene wieder. So weiß man, dass der Progress vom niedriggradigen Astrozytom hin zum Glioblastom in 65% der Fälle mit einer Mutation des p53-Gens assoziiert ist, wohingegen nur bei 10% der Patienten mit einem primären GBM dieser Defekt nachweisbar ist.

Das p53-Gen selbst ist ein Tumor-Suppressor-Gen, das auf dem Chromosom 9 lokalisiert ist. Wird eine Zelle in ihrem Erbgut geschädigt, produziert das Gen p53 vermehrt p53-Protein. Dieses Protein bindet als Transkriptionsfaktor an die DNA und hemmt die Teilung der geschädigten Zelle, bis gleichzeitig einsetzende Gen-Reparaturmechanismen erfolgreich durchgeführt werden konnten. Sollte eine Reparatur des Schadens nicht möglich sein, so wird die Apoptose durch p53-abhängige Gene induziert. Dadurch kann verhindert werden, dass veränderte, mutierte Zellen sich weiter teilen und so an Zahl zunehmen. Zellen mit defektem und dadurch inaktivem p53 besitzen die Fähigkeit die Apoptose zu umgehen, sich dadurch weiter zu teilen und so zu Tumoren heranzuwachsen [5].

1.2.2 Epidermal growth factor receptor (EGFR)

Die Stimulation dieses Rezeptors führt zu einer Phosphorylierung intrazellulärer Enzyme, welche die Zellteilung und Proliferation initiieren [6]. Amplifikationen des EGFR-Gens finden sich in circa 40% aller Glioblastome und sind die initiale Veränderung bei primären Glioblastomen [7,8,9]. Darüber hinaus weisen in einem Drittel der Fälle die Rezeptoren des mutierten Gens eine erhöhte Aktivität auf [10,11]. Bis auf wenige Ausnahmen ist diese Aberration assoziiert mit einer Deletion des Chromosoms 10 – besonders des kleinen Armes 10p [8]. Diese Beobachtung legt nahe, dass erst ein Verlust auf

Chromosom 10 die Amplifikation von EGFR verursacht [2].

1.2.3 Chromosome 10, PTEN

Aberrationen des Chromosoms 10 sind die häufigsten genetischen Veränderungen beim Glioblastom. Sie treten mit einer Häufigkeit zwischen 60 und 93% auf [12,13,14,15,16,17,18]. Dabei beobachtet man sowohl den Verlust des gesamten Chromosoms, wie auch das Fehlen eines Armes – des p- oder q-Armes - bis hin zu einzelnen Punktmutationen [13]. Entscheidend für die Progression des Tumors ist die daraus resultierende Inaktivierung eines der zahlreichen Tumorsuppressorgenen, die auf diesem Chromosom codiert sind. So findet sich in 30% der Glioblastome eine Mutation des Phospholipid-Phosphatase (PTEN) Tumorsuppressorgens. Das Enzym PTEN vermag Lipide wie auch Proteine zu phosphorylieren und das biologisch relevante Substrat scheint nach heutiger Erkenntnis ein Inositol-Phospholipid zu sein [19]. Im phosphorylierten Zustand unterstützen diese Phospholipide die Aktivität von AKT, einer Serin/Threonin-Kinase, welche die Apoptose unterdrückt und die Zellteilung initiiert. Demnach versteht man PTEN heute als einen indirekten Inhibitor von AKT, weil PTEN die Phospholipide zu dephosphorylieren vermag [2].

1.2.4 Genveränderungen als prognostischer Faktor

Die Auswertung uni- und multivarianter Studien konnte allerdings bei keinem der zuvor erläuterten Genloki in signifikanter Weise herausarbeiten, dass das Vorhandensein eines dieser Mutationen eine prognostische Aussage erlaubt [2,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29]. Als gesicherte prognostische Faktoren gelten hingegen wie bereits erwähnt das Alter, der Karnofsky-Index und die Tumorklassifikation.

1.3 Die Therapie des Glioblastoma multiforme

Die nach wie vor infauste Prognose eines Glioblastoms und die mittlere Lebensverlängerung um ein Jahr bei maximaler Therapie machen den Handlungsbedarf bei der Erforschung und Optimierung therapeutischer Maßnahmen klar. Das zurzeit aktuelle Therapieschema besteht je nach Konstitution des Patienten und Lokalisation des Tumors meist aus einer Operation, angeschlossener Strahlen- und eventuell adjuvanter Chemotherapie. Neue Behandlungsstrategien befinden sich erst im experimentellen Stadium. Neue Erkenntnisse über die Mechanismen der Tumorgenese und –progression erlauben es jedoch neue Insertionsstellen für neue Therapieformen aufzuzeigen. Die derzeitige Standardtherapie besteht aus der Operation mit anschließender Bestrahlung und einer Chemotherapie im Falle eines Rezidivs. Insbesondere bei der Resektion scheint die Radikalität der Tumorentfernung von entscheidender Bedeutung zu sein. Im Folgenden wird besonders auf die Standardmaßnahmen eingegangen, die in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehen.

1.3.1 Operation

Die Resektion eines Glioblastoms ist geprägt von einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Denn zum einen ist man bestrebt so viel erkranktes Gewebe wie möglich zu entfernen, muss aber dabei versuchen, funktionelles Gewebe nicht zu zerstören. Eine großzügige Resektion im Gesunden ist hier nicht möglich. Liegt der Tumor dann noch in Regionen von vitaler Bedeutung – zum Beispiel den Basalganglien – ist eine Resektion oft nicht durchführbar.

Konsens in der Frage ob und wann eine Resektion gerechtfertigt ist besteht vor allem dann, wenn Masseneffekte durch den Tumor auftreten [2,30,31]. Die durch die Resektion des Tumors erreichte Dekompression des intrakraniellen Druckes führt in den meisten Fällen zu einer Verbesserung der Lebenssituation des Patienten. Zahlreiche Arbeiten aus letzter Zeit deuten darauf hin, dass eine Resektion des Tumors zu über 95% mit einer Verlängerung der Überlebenszeit korreliert [32,33]. Ein anderer wichtiger Grund für eine Operation ist die Gewinnung einer Gewebeprobe zur histologischen Diagnosesicherung durch den Pathologen. Diese Probengewinnung kann auch mittels einer für den Patienten weniger belastenden Biopsie erfolgen.

Die Frage, welches Vorgehen – Biopsie versus Resektion – für den Patienten von Vorteil ist, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Auch die Frage, wie radikal man operieren soll/ muss, um die Tumourprogression hinauszuzögern, ist offen. In den neueren Studien gibt es aber wichtige Hinweise dafür, dass eine radikale Tumorentfernung, d.h. >95% Tumorentfernung, mit der Prognose korreliert [34].

Dennoch sind alle dazu verfügbaren Studien mit dieser Fragestellung aufgrund ihres Studiendesigns nur von bedingter Aussagekraft. Deshalb muss auch die Cochrane Library die Entscheidung über das Operationsverfahren dem erfahrenen Neurochirurgen überlassen [35].

Zur Optimierung des operativen Vorgehens werden verschiedene Verfahren angewandt, u.a. die Neuronavigation, bei der die Operationsplanung anhand präoperativer CT- oder MRT-Bilder mit Kontrastmittel erfolgt. Man versucht dabei den Kontrastmittelaufnehmenden Teil möglichst vollständig

zu entfernen. In dem Bestreben eine Zytoreduktion zu erreichen geht man davon aus, dass das Tumorgewebe mit diesem Bereich korreliert. Man weiß aber inzwischen, dass die Tumorzellen schon viel weiter das umliegende Gewebe infiltriert haben und dass der Bereich der Kontrastmittelaufnahme lediglich für eine Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke spricht. Dies wird durch die Tatsache unterstrichen, dass Rezidive in den meisten Fällen am Ort des Primärtumors beziehungsweise in 2 - 4cm Entfernung auftreten [2,36,37].

Zurzeit läuft eine Studie zur Bewertung der Effektivität von 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA) bezogen auf die Radikalität der Tumorentfernung. Dabei trinkt der Patient eine 5-Aminolaevulinsäurelösung, ein Stoff der im Tumor aufgrund eines Enzymdefektes akkumuliert und der unter Blaulicht zur Fluoreszenz angeregt wird. Auf diese Weise scheint man die Ausdehnung des Glioblastoms wesentlich besser zu erfassen. Zwar vermag auch dadurch die Resektion immer noch nicht, den Tumor in toto zu entfernen, aber es scheint möglich, die Radikalität der Resektion zu erhöhen und die mittlere Überlebenszeit zu verbessern [30,32,33,38].

1.3.2 Radiotherapie

Aktuell gehört die akzelerierte, hyperfraktionierte Radiatio mit 50 bis 70 Gray und einer Fokussierung des Tumorbettes zur Standardtherapie des Glioblastoms. Obwohl die Tumorzellen das umliegende Gewebe weit infiltrieren, zeigt die Gesamthirnbestrahlung keine Vorteile gegenüber der fokussierten Methode [39,40,41,42]. Man erreicht im Gegenteil sogar eine Minimierung der Strahlenschäden und somit eine bessere Verträglichkeit durch den Patienten.

Neue Therapieansätze wie die interstitielle Brachytherapie, die stereotaktische Radiochirurgie und die Hyperthermie bleiben Rezidiven vorbehalten und sind nicht Bestandteil der Primärtherapie.

Durch die Radiatio ist eine Steigerung der Lebenserwartung um ca. drei Monate zu erreichen [32,43].

1.3.3 Chemotherapie

Seit längerem schon behandelt man Glioblastompatienten mit Chemotherapeutika aus der Gruppe der Alkylantien. Vertreter dieser Gruppe wirken unabhängig des Zellzykluses. Bei diesen Substanzen spielt die intra- und intermolekulare Verknüpfung von DNA-Strängen eine besondere Rolle.

Die Nitrososhamstoffderivate Carmustin, Lomustin und Nimustin sind besonders lipophil und passieren so gut die Blut-Hirn-Schranke [44].

Das Pflanzen-Alkaloid Vincristin bindet an mikrotubuläre Proteine und führt zu deren Depolymerisation. Besonders betroffen davon ist das Tubulin, das wichtigste mikrotubuläre Protein eukaryoter Zellen. Die durch Depolymerisierung bedingte tubuläre Dysfunktion verhindert die Spindelbildung und arretiert die Mitose in der Metaphase. Vincristin wirkt auf diese Weise als Mitosehemmer [44].

Die Hoffnung mit Hilfe der Chemotherapie das Ergebnis der Resektion und Bestrahlung verbessern zu können hat sich bislang nur bedingt bestätigt [45]. Ein dafür angeschuldigt Hindernis stellt die Entwicklung von Resistenzen dar, die die Wirkungen der Chemotherapeutika mindern. Zwei solcher Resistenzen sind bekannt. Für die erste ist ein Protein in den Tumorzellen verantwortlich, das die alkylantieninduzierten DNA-Schäden repariert – die O⁶-alkylguanin-DNA Alkyltransferase (AGT) [46]. Die zweite besteht aus dem Unvermögen der Zelle DNA-Mismatch-Reparaturen durchzuführen. Dies basiert auf einem fehlerhaften Komplex von Proteinen, die für diese Reparaturmechanismen verantwortlich sind [47,48,49].

Das Bestreben der Forschung zielt darauf, diese limitierenden Faktoren auszuschalten. Zum einen durch die Entwicklung neuer Medikamente wie die des Temozolomide (Temodal®) [50]. Zum anderen durch neue Applikationsverfahren. Die interstitielle BCNU-Therapie [51] und die intraarterielle Injektion sind hier zu erwähnen.

Die Ergebnisse aktueller klinischer Studien scheinen darauf hin zu weisen, dass die Therapie mit Temozolomide beim Rezidiv von Vorteil ist gegenüber anderen Chemotherapeutika. Zwar konnte das Überleben der Patienten nicht wesentlich verlängert werden, aber die Verträglichkeit dieses Alkylans der zweiten Generation scheint besser zu sein.

Dennoch unterscheidet sich bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit und ohne adjuvanter Chemotherapie die mittlere Überlebenszeit nicht wesentlich. Lediglich junge Patienten mit noch anderen begünstigenden Faktoren könnten von dieser Behandlung profitieren [52]. Ein weiterer Beleg dafür, dass die Prognose des Patienten vor allem von seinem Alter, seiner perioperativen Konstellation (Karnofsky-Index – KPS) und der Tumorlokalisation abhängt.

2 Methoden

Die Daten dieser Arbeit wurden gewonnen aus der volumetrischen Auswertung der Magnet-Resonance-Tomographie(MRT)-Reihen von in der Neurochirurgie der Charité, Campus Virchow-Klinikum (UKRV), an einem primären Glioblastoma multiforme im Zeitraum vom April 1997 bis zum Oktober 2000 operierten Patienten. Die einzelnen Schritte in diesem Prozess sollen im Folgenden erläutert werden.

2.1 Patientenrecherche und -verwaltung

Die Recherche nach den Patienten in einer retrospektiven Studie bedarf besonderer Sorgfalt, weil die Protokollierung oft uneinheitlich und unvollständig erfolgt. Entscheidend für die Aufnahme der Patienten ist deren histologisch gesicherte Diagnose.

2.1.1 Datenbank

Die Patientenverwaltung wird mit einer Microsoft Access 2000 Datenbank – „GBM-Studienpatienten“ – bewältigt. Programmiert wurde sie durch Herrn Jochen Hubertus. Die der Datenbank zugrunde liegende Struktur stellt sich wie folgt dar:

- Sieben Tabellen (Patienten, Primärtumor, Rezidiv, Biopsie, Chemotherapie, Laborwerte, Radiatio)
- Verknüpfung der Tabellen untereinander mittels referentieller Integrität
- Zentrale Tabelle ‚Patienten‘
- Dateneingabe über mehrere Formulare
- Datenanalyse und –zusammenstellung mit Hilfe von Abfragen
- Die Daten dieser Datenbank werden via ODBC-Treiber direkt mit SPSS 10.0 verknüpft und stehen so der statistischen Analyse zur Verfügung.

2.1.2 Aktualisierung

Weil viele der Patienten erst im Laufe der Arbeit in der Studie aufgenommen wurden, war es notwendig die Patientenklintel permanent zu aktualisieren. Dies geschah vor allem durch die Arbeit im Archiv der Klinik für Neurochirurgie (UKRV, Mittelallee 2). Fehlende Daten wurden durch direktes Nachfragen beim Hausarzt oder den Patienten selbst ergänzt. Der Parameter der Sterbedaten wurde wegen seiner zentralen Bedeutung für die Analyse beim Landeseinwohneramt Berlin Mitte erfragt.

2.2 Diagnostik/ Verlauf

Bei entsprechender Symptomatik des Patienten wird ein kraniales Prä-OP-MRT in einer der vier hauseigenen Anlagen durchgeführt. Neben zwei 1,5-T-Scannern früher Baureihen (Siemens Magnetom SP63) stehen mit dem Philips Gyroscan ACS-NT (mit Powertrack 6000) und dem Siemens Symphony zwei Geräte mit schnellen Gradienten zur Verfügung. Der größte Teil der Aufnahmen wurde an den zwei 1,5-T-Scannern gemacht. Eine MRT-Serie besteht in der Regel aus 141 Bildern, mit sieben Teilen (s. Tab. 2).

		TR	TE	TA	Bilder
1	Übersicht in drei Ebenen(T1)	40,00	6,00	63,70	3
2	Übersicht transversal(T1)	2500,00	12,00	63,70	22
3	T2 axial	2500,00	80,00	63,70	22
4	T1 axial	690,00	15,00	63,70	22
5	T1 mit KM axial	690,00	15,00	63,70	22
6	T1 mit KM frontal	690,00	15,00	63,70	22
7	T1 mit KM sagittal	690,00	15,00	63,70	22

Tab. 2 Übersicht über die Zusammensetzung eines MRT-Datensatzes bei Patienten mit Glioblastomen

Zur Sichtbarmachung der Läsion im T1-gewichteten MRT appliziert man 0,2 ml Kontrastmittel (Magnevist[®] [Gadopentetsäure], Schering) pro Kilogramm Körpergewicht, das sich im Bereich des tumorbedingten Blut-Hirn-Schrankendefekts akkumuliert. Für diese Arbeit relevant sind die Bilder der Punkte 3-5 aus Tabelle 2. Die Schichtdicke beträgt meist 6 mm, mit einer Matrix von 0,9 mm x 0,9 mm. Zuweilen weichen diese Werte etwas von der Norm ab und sind dann bei der Volumetrie zu berücksichtigen (siehe unten). Der Datensatz wird anschließend auf Laserplatten der Firma Plasmon Data Systems (U.K.), Typ LM1200, archiviert.

Nach der Operation erfolgt in den ersten 72 Stunden das Früh-MRT in gleicher Weise um das

Resektionsergebnis zu evaluieren. Diese Früh-MRT-Bilder sind die Grundlage der hier durchgeführten Volumetrie. Das standardmäßige Follow-up sieht vor, bei den Patienten alle drei Monate erneut ein MRT zu machen, um frühzeitig das Verhalten des Tumors und dessen Ansprechen auf die Therapie beurteilen zu können.

2.3 Neuronavigation

Als technisches Hilfsmittel zur optimalen Zugangsplanung und intraoperativen Tumorlokalisation dient die Neuronavigation. Durch sie ist es möglich mit den Daten der präoperativen MRT-Bilder ein virtuelles dreidimensionales Bild zu generieren, das den Tumor mit seiner Lage im Kopf repräsentiert (s. Abb. 6). Das Programm Stereotaxy Targeting Programm, STP (Leibinger, Freiburg) errechnet hieraus die Koordinaten des Tumors, projiziert das virtuelle Bild in das Operationsmikroskop und passt die Koordinaten der Tumorregion den Bewegungen des Mikroskops im Raum an. Die Neurochirurgie am UKRV arbeitet mit dem Mehr-Koordinaten-Manipulator (MKM[®]) (s. Abb. 4) der Firma Zeiss (Oberkochen).

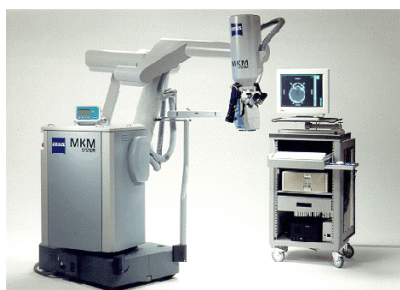


Abb. 4 Navigationssystem MKM mit Operationsmikroskop, Roboterarm und Bedienkonsole [53]

Für die Navigation werden hochaufgelöste, T1 betonte MRT-Datensätze in transversaler Schichtführung verwendet. Die Referenzierung, das heißt die Verbindung der räumlichen Information aus dem Datensatz mit der Position des Patienten während der Operation, erfolgt mittels fest am Kopf fixierter Oberflächenmarker, die das System automatisch wieder erkennt und in Beziehung setzt (s. Abb. 5).

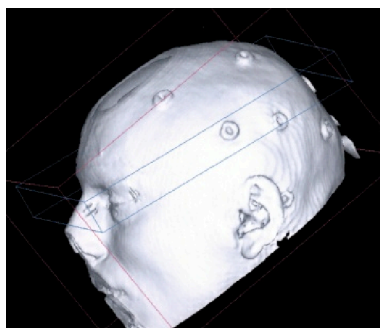


Abb. 5 3D-Oberflächenrekonstruktion des Anatomischen, T1 betonten Datensatzes mit fixierten Oberflächenmarkern [53].

Nach der Markierung bedeutender Strukturen (Tumor, Blutgefäße, funktionell wichtige Areale, u.a.) im eingelesebenen präoperativen MRT ist es möglich, diese in das Sichtfeld des Operationsmikroskops zu projizieren (Abb. 6,7).

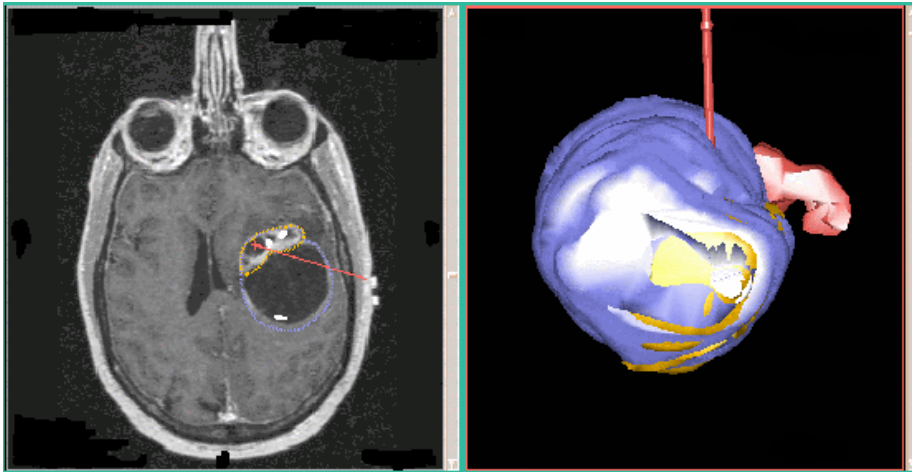


Abb. 6 Planung des operativen Eingriffs bei einem links temporal gelegenen, zystischen Gliom im Programm STP. In der 3-D-Rekonstruktion ist das motorische Sprachareal als rotes Volumen dargestellt. Der rote Pfeil entspricht der Trajektorie in der optischen Achse des Operationsmikroskops [53].

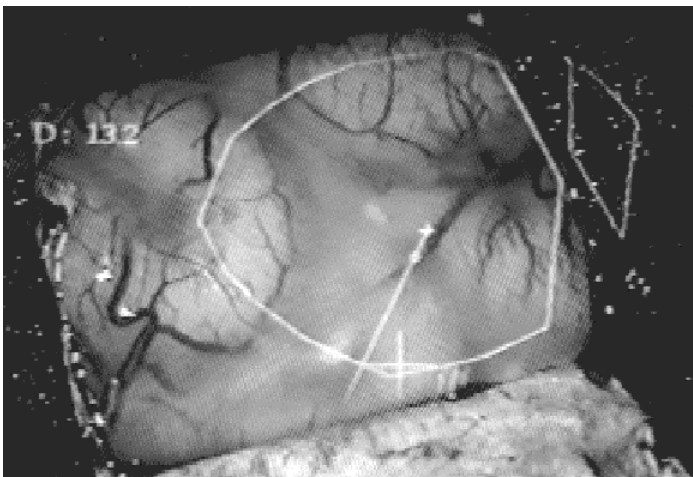


Abb. 7 Intraoperative Einstellung aus dem Okular des Operationsmikroskops bei der operativen Entfernung eines links temporal gelegenen zystischen Meningeoms. Der Tumor ist als große, zentrale Kontur wiedergegeben. Die Entfernung der Zielstruktur vom Fokus des Operationsmikroskops beträgt 13,2 mm. Das motorische Sprachzentrum liegt lateral des Tumors und ist in dieser Ansicht als rautenförmige Kontur wiedergegeben [53].

2.4 5-Aminolaevulinsäure (5-ALA)

Im Rahmen einer Studie wird derzeit der Wert einer Sichtbarmachung des Tumors mittels 5-ALA hinsichtlich der Erhöhung der Radikalität der Resektion eruiert. Dazu appliziert man dem Patienten drei Stunden vor Narkoseeinleitung eine Dosis von 20mg 5-ALA pro Kilogramm Körpergewicht oral als wässrige Lösung. 5-ALA wird normalerweise über Protoporphyrin IX zu Häm, dem roten Blutfarbstoff verstoffwechselt. In Tumorzellen findet dieser Umbau nicht vollständig statt. Protoporphyrin IX akkumuliert in der Tumorzelle. Dafür ursächlich scheinen ein Enzymdefekt bei der Hämsynthese und die vermehrte Aufnahme von 5-ALA in die Stoffwechsel aktive, entartete Zelle zu sein [54].

Zu Beginn werden unter normalem weißem Licht der leicht zu identifizierende Anteil des Tumors, sowie die nekrotischen Areale reseziert. Wann immer nötig, ist es dem Chirurgen möglich durch das Einbringen eines dielectric 440nm short-pass Filters in die Lichtquelle ein blau-violettes Licht zu erzeugen. Unter diesem blau-violetten Licht ist der Tumor tief rot und von dem normalen Hirngewebe gut abzugrenzen. Das Grenzgebiet zwischen Tumor und gesunden Gewebe erscheint pink. (s.Abb. 8).

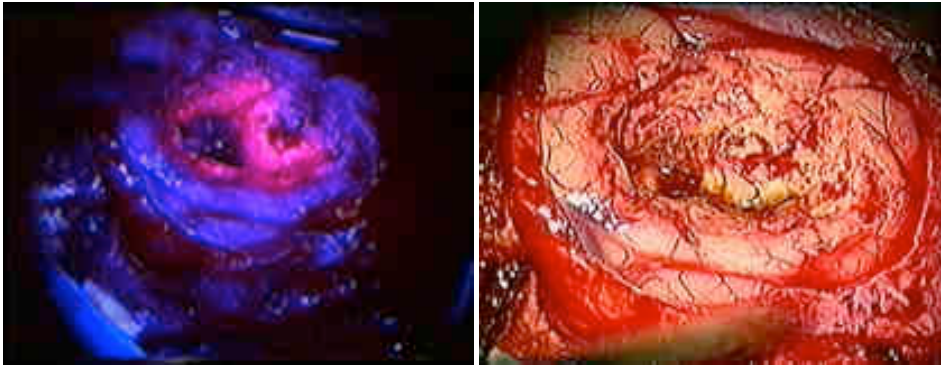


Abb. 8 Bilder durch das Operationsmikroskop. Rechts im Weißlichtmodus. Der Tumor ist schlecht zu sehen. Links im Blaulichtmodus. Der Tumor leuchtet rosa und kann gut gesehen werden.

2.5 Medikation

Bei keiner zusätzlich bestehenden Grunderkrankung wird das perifokale Ödem mit dreimal täglich 8mg Fortecortin® über drei Tage behandelt. An den nachfolgenden drei Tagen appliziert man dreimal täglich 4mg um dann den Patienten auf eine Erhaltungsdosis von dreimal 2mg täglich einzustellen. Während des Klinikaufenthaltes erhalten sie außerdem noch einmal täglich 0,3ml Fraxiparin® als Thromboseprophylaxe und zur Nacht 300mg Ranitidin® als Magenschutz.

Der weitere Einsatz antiödematöser und antikonvulsiver Medikamente richtet sich nach der klinischen Symptomatik des Patienten.

Im Rahmen der postoperativen Therapie beziehungsweise Rezidivtherapie werden die Chemotherapeutika CCNU® (Lomustine), Vincristine® der Firma medac, Natulan® (Procarbazin) der Firma sima tau, sowie Temodal® (Temozolomide) von Essex Pharma verwendet.

Das Chemotherapeutikum Lomustine wird als Mono- oder als Kombinationstherapie im sogenannten PCV-Schema mit Vincristin und Procarbazin kombiniert. Dabei appliziert man je Zyklus 110 mg/m² KO Lomustine an Tag eins, 60 mg/m² KO Procarbazin an den Tagen 8-21 und 1,4 mg/m² KO Vincristin an den Tagen acht und 29. Nach dem Auftreten myelosuppressiver Symptome erfolgt eine Dosisanpassung auf 75% des Ausgangswertes bei einer Toxizität Grad 2 und auf 50% bei Grad 3 [55].

Temodal hat eine Zulassung in Deutschland für die Behandlung von Patienten, die eine Standardtherapie eines malignen Glioms erfahren haben und die Rezidive oder eine Progression des Tumors aufweisen. Das Medikament wird oral in einer Dosis von 200 mg/m² KO über fünf Tage pro Zyklus appliziert. Die Dauer eines Zyklus beträgt 28 Tage. Bei chemotherapeutischer Vorbehandlung mit einem anderen Präparat beginnt man mit 150mg/m² KO und steigert dann zum zweiten Zyklus.

2.6 Volumetrie

Das volumetrische Ausmessen des Resttumorgewebes in den Früh-MRT-Bildern als wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit, sowie die Volumetrie der Follow-up-MRT-Reihen sollen an dieser Stelle erläutert werden.

2.6.1 Recherche

Mit Hilfe des radiologieinternen Terminalsystems ROBSYS zur Termin-, Patienten-, Befund- und Bildverwaltung ist es möglich, anhand des Patientennachnamens oder dessen Geburtsdatum die an ihm erbrachten radiologischen Leistungen aufzufinden. Nach erfolgreichem Login steht zur Patientenrecherche eine Archivfunktion zur Verfügung. Über diese hat man die Möglichkeit anhand des Patientennamens oder –Geburtsdatums eine Liste aller am Patienten erbrachten radiologischer

Leistungen einzusehen und daraus die entsprechenden MRT-Reihen auszuwählen.

Liegt zu den Bildern eine radiologische Befundung vor, so wird sie angezeigt. Sie dient als ergänzende Information bei der Auswertung des Bildermaterials. Aus ihr gehen Angaben zum Befinden der Person, Durchführung der Untersuchung, Lokalisation und Ausdehnung des kontrastmittelaufnehmenden Areals, sowie Aussagen im Vergleich zu Voraufnahmen.

Im Anschluss daran werden weitere Daten zu den Bildern geliefert, wobei hiervon die Laserplattennummer von Bedeutung ist.

2.6.2 Überspielen der MRT-Reihen

Mit den aus der ROBSYS-Recherche erhaltenen Informationen ist es möglich, die Bilder aus dem MRT-Archiv im alten Röntgenhaus (Südstraße 3, Charité Campus Virchow-Klinikum) aufzufinden. Anhand der Laserplattennummer findet man den Datenträger auf dem die Bilder der jeweiligen Patienten gespeichert werden. Um den Speicherbedarf zu verkleinern liegen die Dateien in gezippter Form vor.

Die Patientendaten müssen wieder in das System des Magnetom geladen werden um sie auf den Rechner mit der Software zur volumetrischen Auswertung überspielen zu können. Von Magnetom aus hat man Zugang zu Marvin®, einem System im Intranet der Charité um große Mengen digitalisierter Patientendaten zu veröffentlichen. Marvin hat eine Kapazität von circa 380 Gigabyte.

2.6.3 Volumetrische Vermessung

Das eigentliche Bearbeiten der Bilder erfolgt im Seminarraum des Bettenhochhauses der Strahlentherapie, Südring 5 (Charité, Campus Virchow-Klinikum). Dort befinden sich fünf Workstations der Firma Silicon Graphics. Die Computer vom Typ O₂ mit einem 180 MHz MIPS R 5000 (IP32) Prozessor, einer MIPS R 5000 FPU und 256 MB RAM arbeiten mit dem Unix-Betriebssystem IRIX 6.5. Sie dienen als Server des Radiologie-Intranet und haben demnach Anschluss an Marvin und das Intranet der Charité. Nach erfolgreichem Login ist der erste Schritt der Download der gezippten MRT-Bilder von Marvin in ein für jeden Patienten eigenes Verzeichnis. Zugang zu Marvin erhält man mit einem Internetbrowser, in diesem Fall mit dem Netscape® 4.7. Unter der Adresse <http://marvin.str.charite.de> öffnet sich eine Loginmaske und man kommt nach dem Anmelden zum Bilder- und Befundarchiv. Die hier zwischengespeicherten Daten werden wieder mittels Patientennamen oder –geburtsdatum aufgerufen und per Mausklick über entsprechendem Button der Download gestartet.

Bevor nun mit den Daten gearbeitet werden kann muss ein unzip erfolgen.

An dieser Stelle kann die eigentliche Arbeit der Volumetrie begonnen werden. Dazu startet man das Programm zur volumetrischen Vermessung, den MEDICAL IMAGE EDITOR (mie), Rel. 2.3 (Dez 22 1998). Dieses Programm wurde im Auftrag des Deutschen Herzzentrums zu Berlin (DHZB) und der Charité, Campus Virchow-Klinikum, von Jens Tröger (jens.troeger@ukrv.de) programmiert.

Weil es später wichtig ist, die T1-gewichteten Bilder mit und ohne Kontrastmittel gegeneinander zu vergleichen wird das Programm zweimal gestartet und dann nebeneinander auf dem Bildschirm platziert (s. Abb. 9).

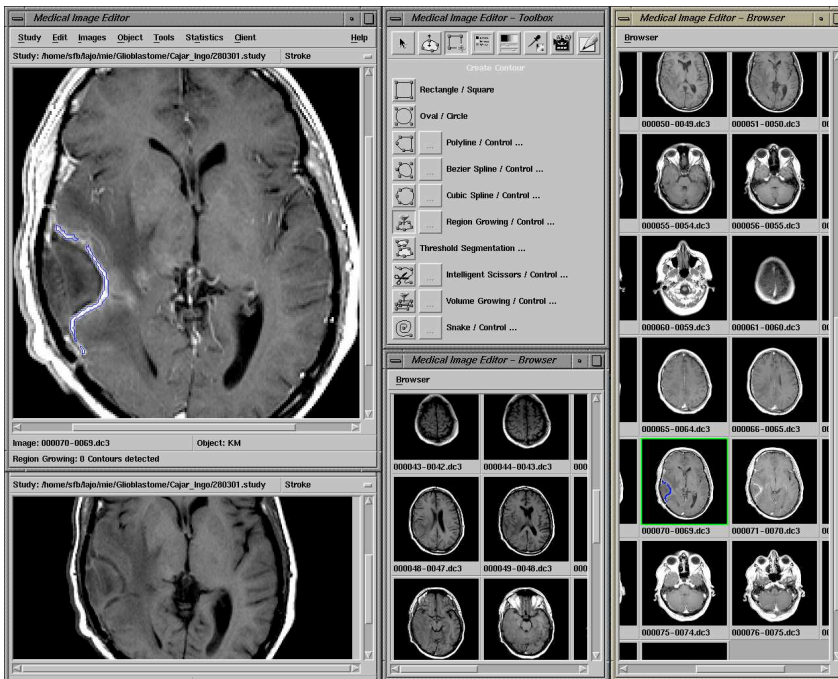


Abb. 9 Desktop mit zweimal gestartetem mie. Bereich links oben ist der eigentliche Arbeitsbereich, in dem der Tumor, die Nekrose und das Ödem markiert werden. Links unten sieht man das Referenzbild zu links oben aber ohne Kontrastmittel. Die Mitte oben dient als Toolbox für das Bild links oben. Rechts ist der Browser, der als Übersicht über den geladen Datensatz dient. In der Mitte unten befindet sich der Browser für den Bereich links unten.

Am Anfang der Arbeit wird für jeden Datensatz der Patienten eine neue Studie angelegt, in der nur die für die Volumetrie relevanten Bilder enthalten sind. Von Interesse sind hier die axialen Aufnahmen, genauer die T1-gewichteten mit und ohne Kontrastmittel, sowie die T2-gewichteten. Neben der Selektion der Bilder wird an dieser Stelle die Kalibrierung und der Tischvorschub – sprich die Schichtdicke – angepasst. Ein zentraler Schritt, weil das Programm aus diesen Daten das Volumen des Tumors errechnet. Angaben zu Schichtdicke und Kalibration sind in jedem Datensatz unter dem Menüpunkt Statistik gespeichert.

Nun kann die neue Studie erzeugt werden. Im Arbeitsbereich ist das Zoom und das Gray Window noch anzupassen um das Bild in ausreichender Größe, Helligkeit und Kontrast betrachten zu können.

Damit das Programm die einzelnen Tumorregionen zuordnen und separat voneinander berechnen kann werden drei Objekte definiert:

- Oedem (Perifokales Ödem)
- KM (Kontrastmittelaufnehmendes Areal)
- Necrosis (Nekrotisches Areal)

denen mittels RGB-Farbskala eine Farbe zugeordnet wird (s.Tab. 3)

	R	G	B
Oedem	255	50	0
KM	0	0	255
Necrosis	255	255	0

Tab. 3 RGB-Farbskala mit den Werten zu den einzelnen Objekten:

Prinzip des Programms ist es anhand der Graustufen des MRT-Bildes Regionen gleichen Dichtegrades zu selektieren. Dazu wird manuell ein Helligkeitsintervall bestimmt, das der gesuchten Struktur entspricht. Bei Verwendung eines möglichst engen Intervalls ist es möglich die gesuchte

Struktur von der Umgebung relativ scharf abzugrenzen. Die Software markiert dann alle Regionen auf dem ausgewählten Bild mit der gleichen Graustufe. Per Mauszeiger müssen dann noch die markierten, aber nicht zum Krankheitsbild gehörenden Areale entfernt werden.

Ist das Graustufenintervall erst einmal festgelegt kann auf allen Schichten des Datensatzes einfach durch Mausklick die interessante Region ausgewählt werden. Das Programm umfährt dann wieder automatisch die Konturen der Struktur. Zwar steht eine Funktion zur automatischen Intervallerkennung auf allen Schichten zur Verfügung, es hat sich jedoch die manuelle Methode wegen geringerer Störanfälligkeit durchgesetzt.

Diese Prozedur mit Festlegen des Graustufenintervalls und Auswählen der gesuchten Region auf allen Ebenen muss für alle drei Objekte – Oedem, KM, Necrosis – durchgeführt werden. Die Konturen des Ödems werden in den T2-gewichteten, der Kontrastmittel aufnehmende Anteil des Tumors und die Nekrose werden in den T1-gewichteten Aufnahmen umfahren. Beim Kontrastmittel aufnehmenden Gewebe ist zu beachten, dass oft Artefakte ein ähnliches Aussehen vortäuschen. Um falsche Messungen zu vermeiden ist es nun wichtig die Aufnahmen mit gegen die ohne Kontrastmittel zu vergleichen. Dazu wurde zu Beginn der medical image editor (mie) zweimal gestartet. Areale, die sowohl mit als auch ohne Kontrastmittel hyperintens erscheinen müssen als Blutprodukte angesehen werden und sind durch den direkten Vergleich der beiden Bilder voneinander zu unterscheiden. Manuell werden diese Regionen dann entfernt.

Am Ende der Arbeit berechnet das Programm anhand der markierten Areale, der Schichtdicke und der Pixelgröße der Aufnahmen das Volumen des Kontrastmittels aufnehmenden Tumoranteils, der Nekrose und des Ödems in cm^3 . Die gewonnenen Daten werden dann in der Datenbank GBM-Studienpatienten gespeichert und so der späteren statistischen Analyse zugänglich.

2.7 Erhobene Daten

- Geburtsdatum
- Histologische Diagnose
- Operationsdatum
- Daten zu den Prä-OP-, Früh-, 1. – 5. Spät-MRT
- Kontrastmittelaufnehmendes Areal
- Nekrose
- Ödem
- Datum
- Daten zur Radiatio
- Datum
- Art der Bestrahlung
- Wie viel Gray
- Adjuvante Therapie
- Datum
- Dosierung
- Präparat
- KFI
- Sterbedatum

2.8 Statistische Analyse

Betreut durch das Institut für Biometrie der Charité, Campus Westend, erfolgte die biostatistische Auswertung der Daten unter Zuhilfenahme des Analyseprogramms SPSS für Windows, Rel. 10.0.7, sowie der Tabellenkalkulation Microsoft Excel XP, Rel. 10.2614.2625. Alle Zielgrößen wurden zunächst mit den Methoden der exploratorischen Datenanalyse untersucht und deskriptiv in Excel ausgewertet. Mit SPSS wurden basierend auf dem Modell von Kaplan-Meier Berechnungen zur Überlebensanalyse angestellt und mittels Cox-Regression eine Multivarianzanalyse durchgeführt.

Eine Einteilung der Patienten erfolgte nach mehreren Gesichtspunkten:

- Geschlecht
- Resttumor im Früh-MRT. Hierbei wurde die Einteilung wie folgt festgelegt:
- Kein Resttumor im MRT nachweisbar
- Resttumor mit einer Größe von $0,01 \text{ cm}^3$ bis $2,00 \text{ cm}^3$

- Resttumor mit einer Größe von 2,01 cm³ und darüber
- Diese Einteilung wurde aus statistischen Gesichtspunkten heraus so gewählt.
- Chemotherapie
- CCNU
- Temodal
- Keine Chemotherapie
- Therapieversuche mit Mistelextrakten beziehungsweise ähnlichen Wirksubstanzen, deren Wirkung pharmakologisch nicht gesichert sind, wurden nicht beachtet.
- Rezidivoperation

2.9 Ein-/ Ausschlusskriterien

Gegenstand dieser Studie sind Patienten, bei denen in der Neurochirurgie des UKRV ein primäres, supratentorielles Glioblastom WHO Grad IV reseziert wurde. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Kriterien der Operation
- Operabilität des Tumors
- Alter > 18 Jahre
- Karnofsky-Index präoperativ ≥ 70
- Einverständnis des Patienten
- Kriterien der Rezidivoperation
- Symptomatischer Tumorprogress
- Kriterien der Chemotherapie
- Radiologisch nachweisbarer Tumorprogress
- Karnofsky-Index ≥ 70
- Rezidivoperation nicht möglich oder nicht sinnvoll
- Einverständnis des Patienten

Zum Ausschluss aus der Studie führten:

- Sekundäres Glioblastom
- Astrozytome anderer Dignität
- Keine Operation
- Ausschließlich biopsierte Patienten
- Patienten ohne Früh-MRT
- Perioperativer Karnofsky-Index unter 70

3 Ergebnisse

3.1 Explorative und deskriptive Datenanalyse

In der Datenbank GBM-Studienpatienten befinden sich 101 Patienten, die wegen eines Glioblastoma multiforme in der Zeit von April 1997 bis Oktober 2000 in der Neurochirurgie des UKRV behandelt wurden. 79 davon unterzogen sich einer Operation, 22 einer Biopsie. 55 Patienten erfüllen die Einschlusskriterien.

Im Folgenden werden die Gründe für das Ausscheiden der insgesamt 46 von den 101 Patienten aufgeschlüsselt:

- 22 Patienten unterzogen sich einer Biopsie ohne anschließende Operation. Es fand keine Tumorsektion statt.
- Bei 21 Patienten fehlte das Früh-MRT
- Ein Patient war zum Operationszeitpunkt erst zwei Jahre alt.
- Bei einem Patienten wurde wegen individueller Bedenken von einer Operation abgesehen.
- Bei einem Patienten wurde zwar eine Resektion durchgeführt. Wegen der Lage des Tumors konnte jedoch kaum Tumormasse entfernt werden, so dass diese Operation eher als Biopsie anzusehen war.

Bei elf Studienteilnehmern wird mit einem zensierten Endpunkt gerechnet. Zwei davon sind aus Berlin

weggezogen und somit nicht mehr zu erfassen. Vier Patienten lebten zum Zeitpunkt des Studienendes. Bei fünf Patienten wird mit den Daten gerechnet, die sich aus den Arztbriefen beziehungsweise Hausarzttelefonaten eruieren ließen, weil das Landeseinwohneramt zu diesen keine klare Auskunft erteilen konnte.

Bei den verbliebenen 55 Patienten handelt es sich um 36 (65,5 %) männliche und 19 (34,5%) weibliche Individuen. Das Alter der Personen bei der Operation erstreckt sich von 30 bis 74 Jahre. Im Mittel erkrankten die Patienten mit 56 Jahren. Das Intervall bei den weiblichen Patienten geht von 38 bis 74 Jahren und zeigt ein Mittel von 60 Jahren. Bei den Männern reicht es von 30 bis 74 und im Mittel 54 Jahre (s. Abb.9). Dabei weisen die Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben ein Durchschnittsalter von 55 Jahren und die ohne eine Alter von 60 Jahren auf.

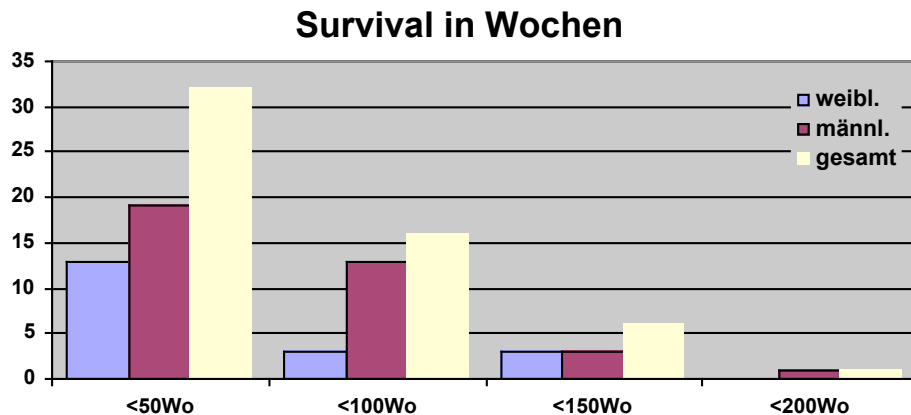


Abb.10 Survival bezogen auf Patientenanzahl

Die mittlere Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Operation bis zum definierten Endpunkt betrug bei der gesamten Population 59 Wochen. Hierbei weisen die männlichen Patienten mit 62 überlebten Wochen ein günstigeres Ergebnis auf als die Frauen mit 53 Wochen. Die Spanne zwischen den einzelnen Werten ist erheblich. So starb eine Patientin bereits nach 3 Wochen (der erste Patient nach 11 Wochen) und der Patient der am längsten überlebte erreichte 169 Wochen (die Patientin mit dem längsten Überleben immerhin 145 Wochen) (s. Abb. 10).

Elf Patienten wurden wegen eines radiologisch nachgewiesenen und/ oder klinisch auffälligen Rezidivtumors einer Rezidivoperation unterzogen. Postoperativ überlebten diese Personen dann im Mittel 85 Wochen, wobei sich die Spanne von 41 bis 132 Wochen erstreckt. Im Geschlechtervergleich zeigt sich, dass lediglich zwei Frauen einer Rezidivoperation unterzogen wurden, die dann im Mittel 81 Wochen überlebten. Im Gegensatz dazu ergab sich bei den neun Männern ein Durchschnitt von 85 Wochen. Beachtet man die Therapie mit einem Chemotherapeutikum findet man einen deutlichen Unterschied in der mittleren Überlebenszeit. So leben die Probanden mit Chemotherapie im Mittel nach der ersten Operation noch 81 Wochen (CCNU: 92; Temodal: 70), wohingegen Patienten ohne diese Therapie lediglich 46 Wochen überlebten (s.Abb. 11). Die Überlebenszeiten unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$).

Survival mit/ ohne Chemotherapie

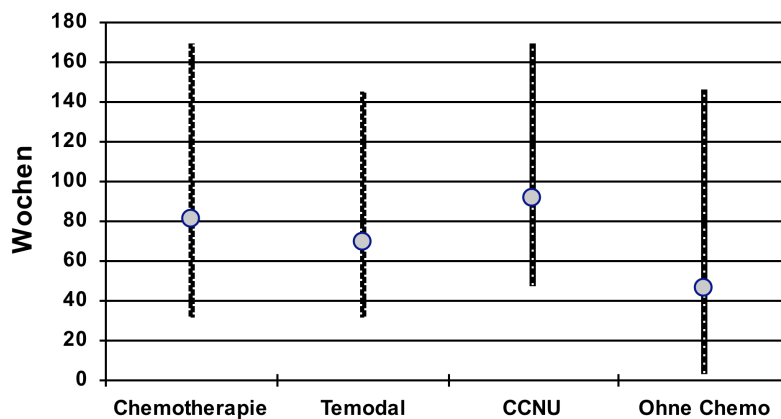


Abb. 11 Minimales, maximales und mittleres Überleben aufgespalten nach Chemotherapeutika

Bei neunzehn Operierten konnte im Früh-MRT kein Kontrastmittel aufnehmendes Gewebe nachgewiesen werden (m: 13; w: 6). 22 Personen zeigten einen Resttumor mit einer Größe zwischen 0,01 cm³ und 2,00 cm³ (m: 11; w: 11) und bei 14 wurde ein Volumen über 2,00 cm³ gemessen (m: 12; w: 2). Der Patient mit der größten postoperativen Tumormasse hatte ein Volumen von 7,05 cm³. Der Durchschnitt lag bei 1,42 cm³ (m: 1,64 cm³; w: 0,99 cm³) (s. Abb. 12).

Resttumormasse im Früh-MRT

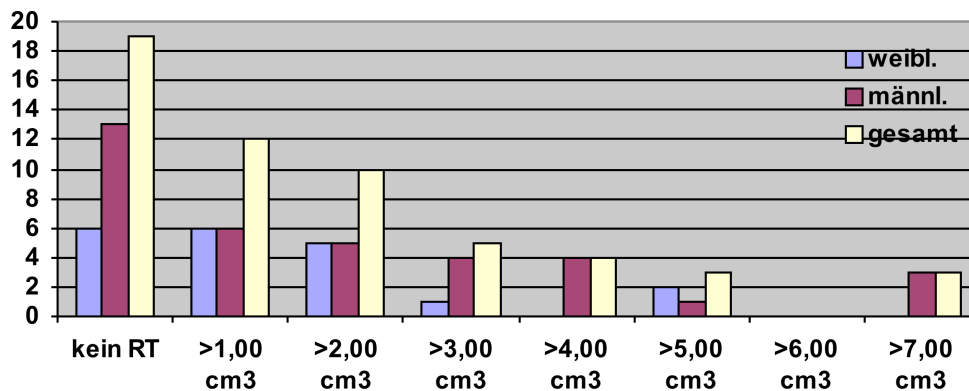


Abb.12 Kontrastmittel aufnehmendes Gewebe im Früh-MRT aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht

3.2 Analyse des Survivals

Nach der rein explorativen Datenanalyse sollen die erhobenen Daten nun anhand der von Kaplan-Meier erarbeiteten Formel zur Überlebensanalyse untersucht werden:

$$R_n(t) = I(t < T_1) + \sum_{i=1}^n I(T_i \leq t < T_{i+1}) \prod_{j=1}^i (1 - \frac{d_j}{n - j + 1}).$$

Dazu erfolgt eine Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen, die dann miteinander verglichen werden.

3.2.1 Chemotherapie versus keine Chemotherapie

Zuerst soll der Effekt von Chemotherapeutika auf die postoperative Überlebenszeit ermittelt werden. Hierbei wird nicht zwischen den zwei verwendeten Medikamenten Temodal und CCNU unterschieden. Es wird lediglich geschaut, ob der Einsatz einer Chemotherapie einen Einfluss zu haben scheint.

Bei einer Gruppenstärke von 20 (davon 7 zensiert) Patienten mit und 35 (davon 3 zensiert) Patienten ohne Chemotherapie ergibt sich das in Abbildung 13 ersichtliche Diagramm. Die beiden Gruppen unterscheiden sich in ihrem mittleren Überleben von 85 Wochen (Median 78 Wochen, Standardfehler 24 Wochen) bei den Patienten mit und 44 Wochen (Median 41, Standardfehler 4 Wochen) bei denen ohne Chemotherapie signifikant ($p < 0.05$).

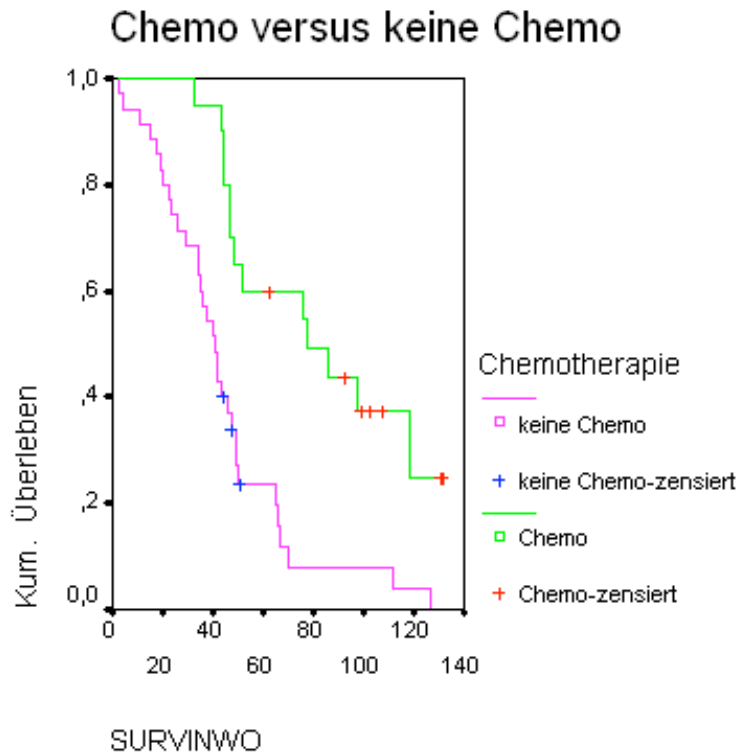


Abb. 13 Überlebensanalyse bei Patienten mit bzw. ohne Chemotherapie

3.2.2 Temodal versus CCNU

Der nächste Schritt vergleicht die beiden Chemotherapeutika Temodal und CCNU miteinander.

Hier zeigt sich wieder bei einer Patientenstärke von 10 (4 zensiert) Individuen bei Temodal und 10 (3 zensiert) bei CCNU das Diagramm in Abbildung 14. Die mit Temodal behandelte Gruppe hat einen Mittelwert von 71 Wochen (Median 46, Standardfehler 28 Wochen) und die mit CCNU einen von 91 Wochen (Median 86, Standardfehler 33 Wochen). Beide Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,064$).

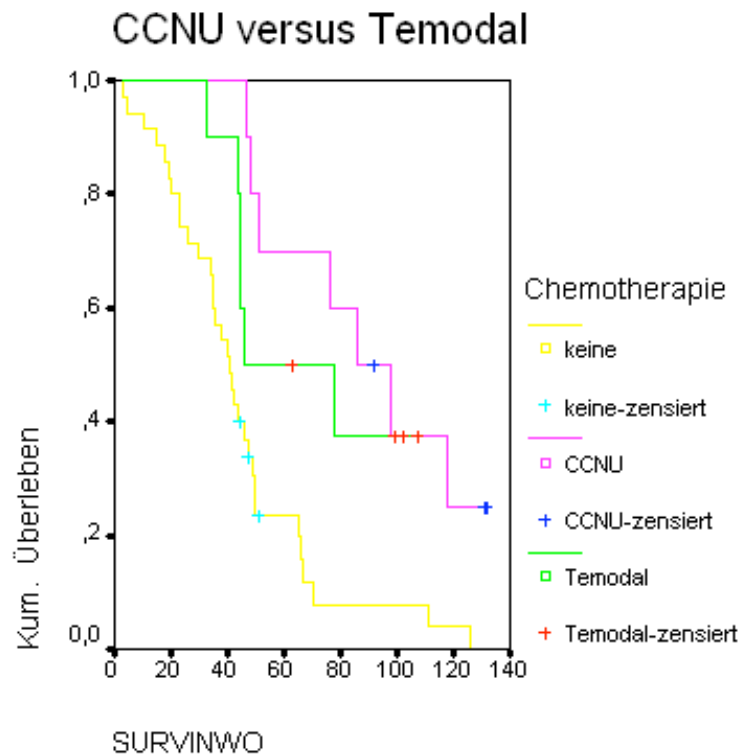


Abb. 14 Überlebensanalyse Temodal versus CCNU

3.2.3 Einfluss der Resektion

Nun soll noch die zweite der in dieser Arbeit berücksichtigten Therapiesäulen untersucht werden – die Resektion des Tumors. Hierbei ist das postoperativ gemessene Volumen an Kontrastmittel aufnehmendem Gewebe von Interesse. Verglichen werden drei Gruppen. In einem weiteren Schritt wird lediglich unterschieden zwischen Resttumor und keinem Resttumor.

Die Ergebnisse nach den einzelnen Gruppen aufgetrennt stellt Abbildung 15 dar. Die Patientengruppe ohne Resttumor umfasst 19 (5 zensiert), die mit einem Tumorgewebe bis 2 cm^3 22 (3 zensiert) und die mit mehr als 2 cm^3 14 (2 zensiert) Personen. 71, 53 und 52 Wochen (Median 65, 46 und 44 Wochen, Standardfehler 16, 6, 2 Wochen) sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe in oben genannter Reihenfolge. Signifikanzen zwischen den Gruppen bestehen nicht.

Überlebensfunktionen

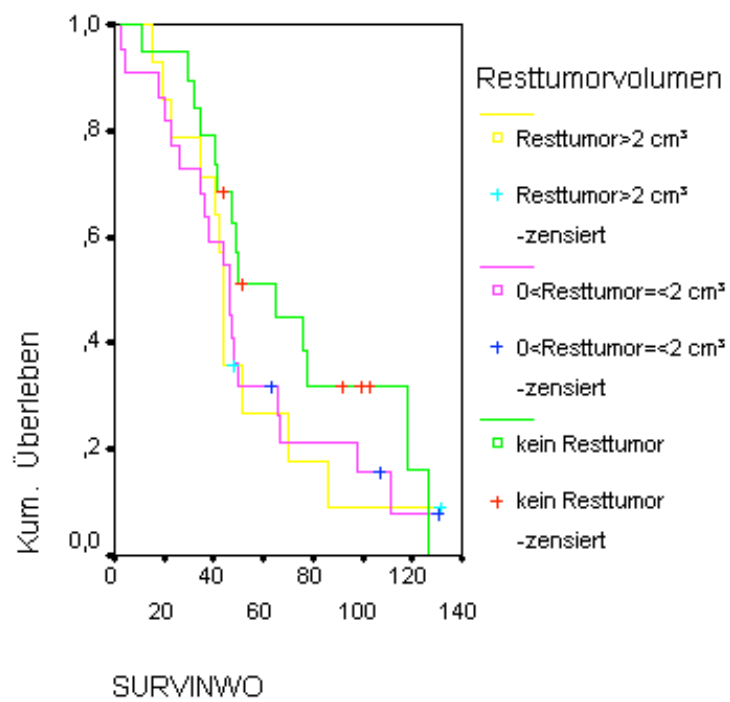


Abb. 15 Aufgliederung in die Größe des Resttumorgewebes

Bei der Unterteilung in keinen (71 Wochen) und in Resttumor größer null cm³ (53 Wochen) unterscheiden sich die mittleren Überlebenszeiten nur gering und nicht signifikant (s. Abb. 16).

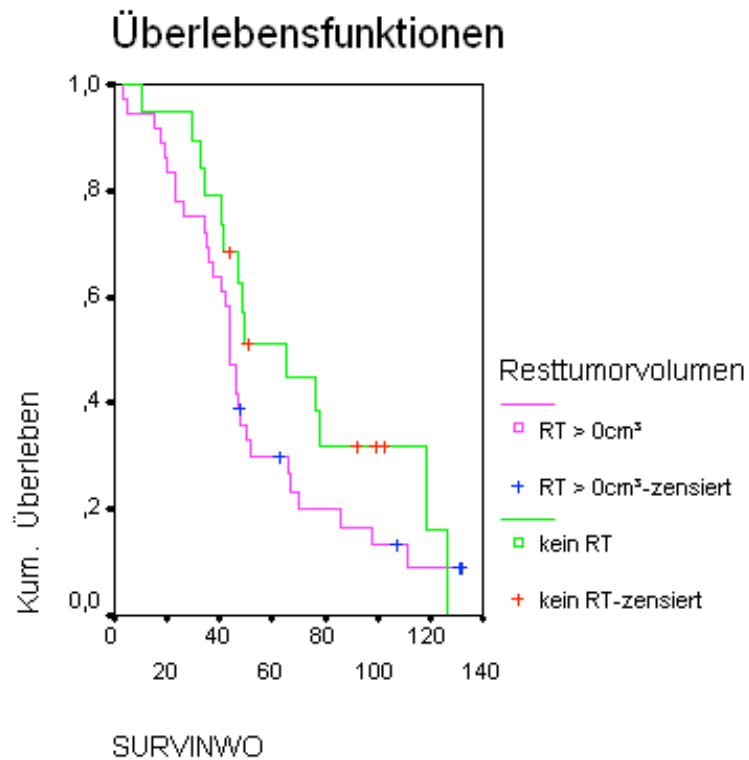


Abb. 16 Überleben in Wochen aufgeteilt in keinen versus nachweisbaren Resttumor im Früh-MRT

3.2.4 Resektion in Kombination mit/ ohne Chemotherapie

An dieser Stelle soll nun die Verknüpfung zwischen Resektion und Chemotherapie in bezug auf das Überleben untersucht werden. Dazu wird zu jeder Resektionsgruppe der Einfluss der Chemotherapie untersucht.

In der ersten Gruppe mit keinem postoperativen Kontrastmittelenhancement befinden sich 8 (3 zensiert) Patienten mit einer Chemotherapie, sowie 11 (2 zensiert) ohne Chemotherapie (s. Abb. 17).

Chemo versus keine Chemo

bei keinem Resttumor

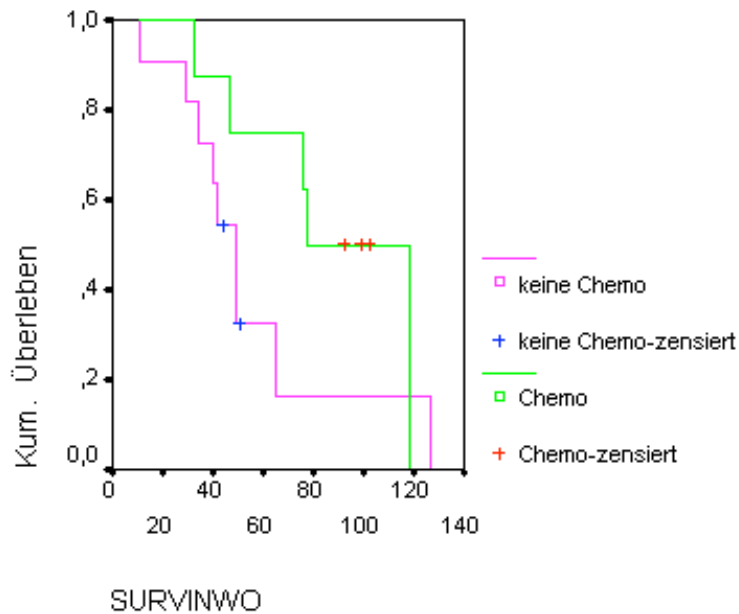


Abb. 17 Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Radikalität der Resektion

Hier liegen die Mittelwerte bei 88 (Mediane 78, Standardfehler 12 Wochen) für Patienten mit und bei 56 (Median 49, Standardfehler 7 Wochen) für die ohne Chemotherapie, unterscheiden sich aber nicht signifikant voneinander.

Ein ähnliches Diagramm findet sich, wenn man sich die Gruppe der Patienten mit einer Kontrastmittelaufnahme bis 2 cm^3 anschaut. Die Gruppe, die sich einer Chemo unterzogen hat umfasst hier 7 (3 zensiert), diejenige ohne 15 (keiner zensiert) Patienten. Die Mediane liegen bei 39 bzw. 77 Wochen. Auch hier ist eine Signifikanz bei einem $p = 0,20$ nicht zu erkennen (s. Abb. 18).

Fehlt noch die Gruppe der Patienten mit einem Resttumor größer zwei Kubikzentimeter, bei denen bei fünf eine Chemotherapie erfolgte, bei neun nicht. Hier unterscheiden sich die Mediane mit 37 zu 71 Wochen signifikant ($p < 0.05$) (s. Abb. 19).

Chemo versus keine Chemo

bei $0 < \text{Resttumor} \leq 2 \text{ cm}^3$

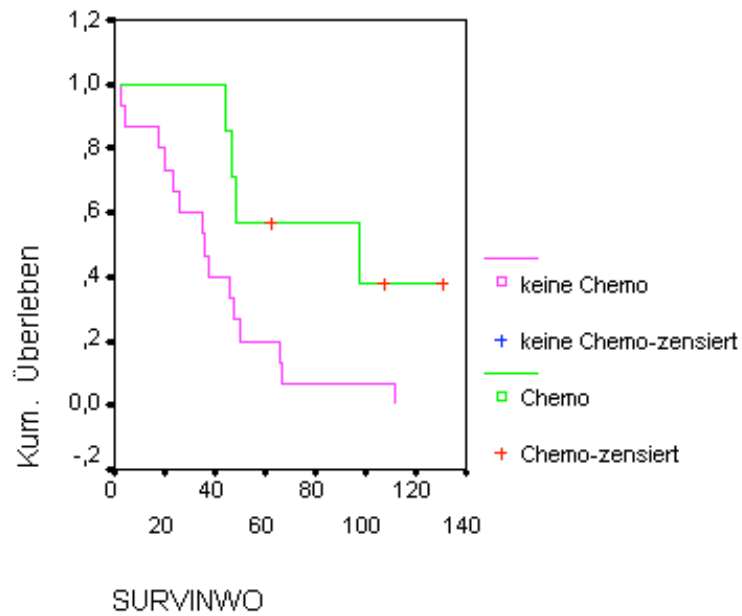


Abb. 18 Überlebensanalyse Chemo vs. keine Chemo bei einem Resttumor bis 2 cm^3

Chemo versus keine Chemo

bei Resttumor > 2 cm³

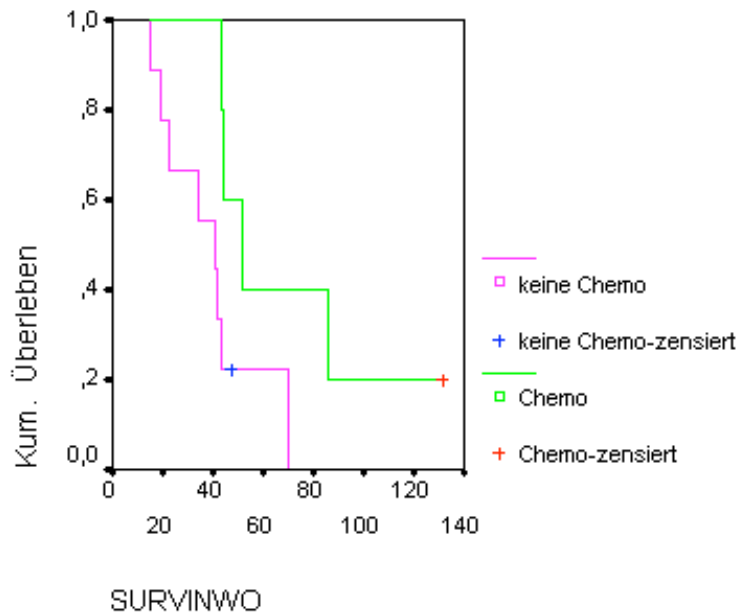


Abb. 19 Überlebensanalyse Chemo vs. keine Chemo bei einem Resttumor über 2 cm³

Unterteilt man nun in lediglich zwei Gruppen, d.h. die Gruppe ohne und die mit Resttumor, und untersucht man diese unter Berücksichtigung einer Chemotherapie erhält man folgende Werte:

- Kein Resttumor, keine Chemo: 11 Patienten, mittleres Überleben 49 Wochen (Standardfehler: 9)
- Kein Resttumor, Chemo: 8 Patienten, mittleres Überleben 81 Wochen (Standardfehler: 10)
- Mit Resttumor, keine Chemo: 24 Patienten, mittleres Überleben 39 Wochen (Standardfehler: 5)
- Mit Resttumor, Chemo: 12 Patienten, mittleres Überleben 75 Wochen (Standardfehler: 10)

Eine Signifikanz im Survival findet sich lediglich in der Gruppe mit Resttumor ($p < 0,05$) (s. Abb. 20, 21).

Chemo versus keine Chemo

bei keinem Resttumor

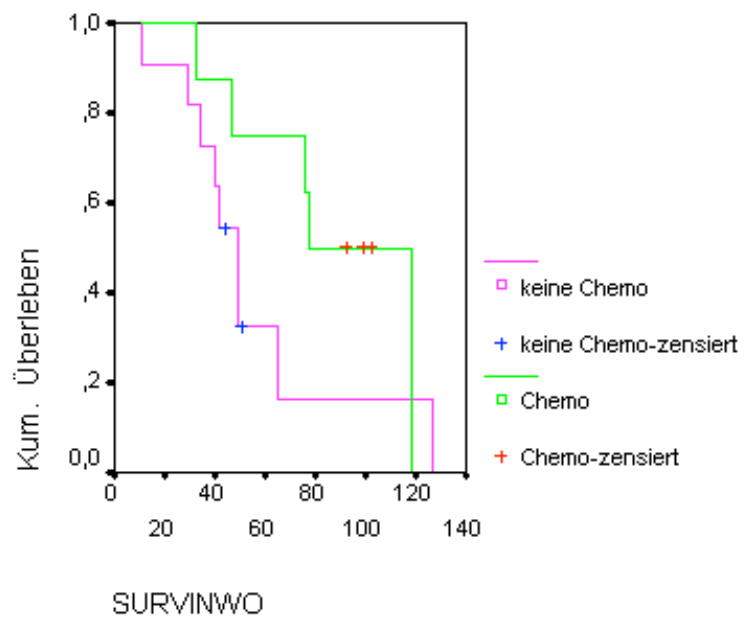


Abb. 20 Survival bei Patienten ohne Resttumor bei Chemo versus keine Chemo

Chemo versus keine Chemo

bei Resttumor $> 0\text{cm}^3$

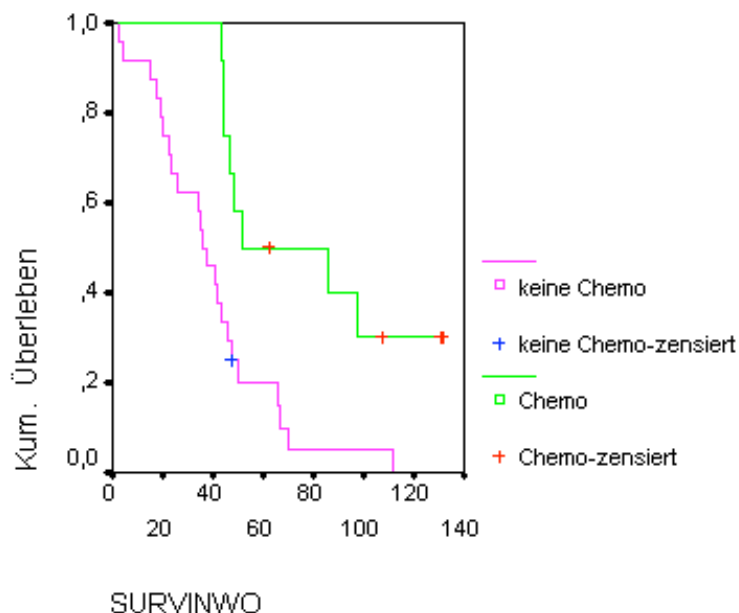


Abb.21 Survival bei Patienten mit Resttumor bei Chemo versus keine Chemo

3.2.5 Resektion bezogen auf das jeweilige Chemotherapeutikum

Die oben vorgenommene Gruppierung ließe sich jetzt noch einen Schritt weiter führen. Indem man die einzelnen Chemotherapeutika in Kombination mit dem Resektionserfolg betrachtet. An dieser Stelle muss jedoch darauf verzichtet werden, weil einerseits die Patientenzahl zu gering ist, auf der anderen Seite die oben ermittelten Signifikanzen es nicht erwarten lassen, dass sich hier neue Erkenntnisse finden könnten.

3.2.6 Time to progression

Die time to progression ist definiert als die Zeitspanne, nach der eine Tumorprogression zu erkennen ist. Dabei gilt entsprechend den MacDonald-Kriterien jede neue Kontrastmittelaufnahme beziehungsweise eine Zunahme um 25% als ein Tumorprogress. Als schwierig erweist sich hierbei, dass die Zeitabstände zwischen zwei Untersuchungen normalerweise drei Monate betragen oder gar darüber. Bei 34 Patienten liegen Daten vor, so dass eine Zeitspanne festgelegt werden konnte.

Im Mittel liegt die Zeit bei sieben Monaten, bis eine Progression erkannt werden kann. Die Spanne erstreckt sich dabei von 2 bis 20 Monate.

Die time to progression wird nun in ähnlicher Weise wie oben in Relation gesetzt zu der Chemotherapie und der Radikalität der Resektion. Angefangen mit der Chemo befinden sich in der Gruppe mit einer Chemo 15 (5 zensiert) Patienten, in der ohne 19 (3 zensiert). Die Mediane für beide Gruppen liegen bei 5 Monaten. Eine Signifikanz ist nicht vorhanden.

Unterteilt man wieder anhand der Resttumorgrößen in drei Gruppen, so finden sich 14 (5 zensiert) Patienten ohne, 11 (1 zensiert) mit einem Volumen bis 2 cm^3 und 9 (2 zensiert) mit mehr als 2 cm^3 . Diese drei Teilmengen an Patienten ergeben nach einer Analyse nach Kaplan-Meier das in Abbildung 22 dargestellte Diagramm. Die Mediane liegen bei 10, 5 und 4 Monaten und eine Signifikanz besteht auch hier nicht.

Überlebensfunktionen

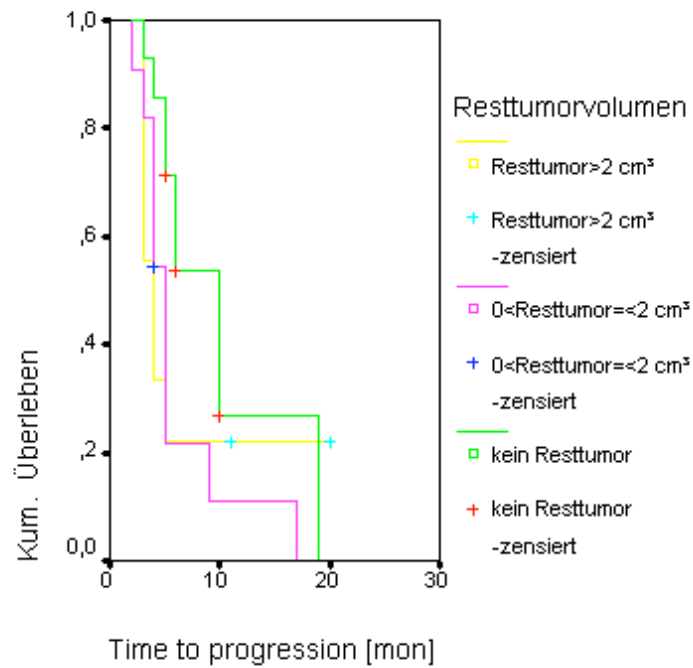


Abb.22 Time to progression in bezug auf das Resektionsergebnis

3.3 Coxregression

Mit dieser Form der Multivarianzanalyse soll versucht werden aus mehreren Faktoren diejenigen herauszufinden, die nach dieser Studie einen Einfluss auf die Lebensverlängerung haben. Die Methode „Rückwärts schrittweise (Bedingt LR)“ eliminiert dabei bei jedem Rechenschritt die Parameter, die nicht signifikant sind. Als erstes wird mit den Werten Chemotherapie, Alter und Tumorgöße gearbeitet (s.Tab. 4-6).

Variablen in der Gleichung

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1	CHEMO	,294	,105	7,822	1	,005	1,342
	AGE	,045	,017	6,860	1	,009	1,046
	TM_0	-,627	,404	2,409	1	,121	,534
	TM_0_2	-,214	,377	,321	1	,571	,808
	TM_2				0(a)		
Schritt 3	CHEMO	,290	,105	7,703	1	,006	1,337
	AGE	,044	,017	6,729	1	,009	1,045
	TM_0	-,489	,329	2,212	1	,137	,613
Schritt 4	CHEMO	,296	,103	8,227	1	,004	1,345

	AGE	,044	,018	6,257	1	,012	1,045
a Freiheitsgrad wegen konstanter oder linear abhängiger Kovariaten reduziert							

Tab. 4 Coxregression

Variablen nicht in der Gleichung(a,b)

		Score	df	Signifikanz
Schritt 1	TM	,	0	,
Schritt 3	TM	,322	1	,570
	TM_0_2	,322	1	,570

	TM_2	,322	1	,570
Schritt 4	TM	2,594	1	,107
	TM_0	2,252	1	,133
	TM_0_2	,300	1	,584
	TM_2	1,402	1	,236

a Chi-Quadrat der Residuen = ,322 mit 1 df Signifikanz = ,570

b Chi-Quadrat der Residuen = 2,628 mit 2 df Signifikanz = ,269

Tab. 5 Coxregression

Modell bei entferntem Term

Term entfernt	Verlust-Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 2	TM_0	2,369	1 ,124
	TM_0_2	,317	1 ,574
Schritt 3	TM_0	2,328	1 ,127

Tab. 6 Coxregression

Dabei zeigt sich, dass lediglich eine Chemotherapie sowie ein jüngeres Alter bei Krankheitsbeginn einen Einfluss zu haben scheinen. Die Größe der Resttumormasse scheint hiernach keine direkte Beziehung zum Survival zu haben. Auf den Karnofsky-Index und die Tumorlokalisation wurde bei dieser Analyse nicht näher eingegangen.

4 Diskussion

4.1 Fragestellung und Ziel

Gegenstand dieser Arbeit ist es zu eruieren, welchen Einfluss die Radikalität der Resektion eines Glioblastoma multiforme auf die Effektivität der Chemotherapie hat. Bislang wurden die einzelnen Therapieoptionen stets getrennt voneinander untersucht und nicht in Relation zueinander gebracht. Weil eine kurative Behandlung dieses Hirntumors zurzeit noch nicht möglich ist liegt der Focus auf der Optimierung der aktuell angewandten Therapien. Ziel ist es herauszufinden, welche Patienten nach einer Operation am meisten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Wobei hier das Kriterium die genau evaluierte Menge des Resttumorgewebes ist.

4.2 Patientenpopulation

Um der unterschiedlichen Biologie der einzelnen Hirntumoren gerecht zu werden beschränkt sich diese Arbeit rein auf das Glioblastoma multiforme WHO IV. Vergangene Studien schlossen oft mehrere Tumortypen in ihre Auswertungen mit ein [38,39,42,45,50,51,54,56,57,58]. Ein Grund dafür dürfte darin gelegen haben, dass man davon ausging, dass die den höhergradigen Gliomas zugrunde liegenden zellulären Veränderungen sehr ähnlich seien. Darüber hinaus erschien es statistisch sinnvoll mehrere Tumortypen in die Betrachtungen mit ein zu beziehen, um eine größere Patientenpopulation zu erreichen. Da sich jedoch auch Grad III und Grad IV Tumoren grundlegend hinsichtlich Überlebenszeiten und Ansprechbarkeit auf eine Chemotherapie unterscheiden wurde hier eine strikte Trennung vorgenommen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Studien, die mit an die 100 oder mehr Patientendaten arbeiten, umfasst diese lediglich 55 Erkrankte. Ausschlaggebend dafür war zum einen, dass das Glioblastoma ein relativ seltener Tumor ist und zum anderen, dass aufgrund der strengen Einschlusskriterien 46 Patienten aus der Studie ausgeschlossen wurden. Schließlich war der zeitliche Rahmen auf dreieinhalb Jahre begrenzt. Dennoch können fast alle gebildeten Gruppen zur statistischen Auswertung mindestens zehn Werte aufweisen. Eine Ausnahme bilden die Gruppen, welche die Resektion in Kombination mit der Chemotherapie betrachteten. Hier konnten die statistisch geforderten zehn Patienten aufgeteilt auf keinen Resttumor, Resttumor bis und über zwei Kubikzentimeter nicht eingehalten werden. Deshalb erfolgte eine Zusammenlegung der Gruppen zu einer Gruppe ohne und einer mit Resttumor, die aber im Wesentlichen die Ergebnisse der drei oben genannten Gruppen bestätigte.

4.3 Überleben

Im Mittel überlebten die in der Studie berücksichtigten Patienten der Neurochirurgie des UKRV 59 Wochen. Und sie erkrankten im Durchschnitt mit 57 Jahren. Im Vergleich zu anderen Arbeiten aus neuerer Zeit liegen die Daten an der oberen Grenze. So erstreckt sich das Intervall von 36 bis 64 Wochen. Wobei die Studien, die sich mit dem Thema der Resektion befassen eher mit einem Survival von 60 Wochen, die die sich der Radiatio annehmen mit einem von 40 Wochen rechnen [32,34,41,55]. Es ist davon auszugehen, dass die Arbeiten mit verschiedenen Anfangszeitpunkten rechnen, was aus den Veröffentlichungen oft nicht zu eruieren ist. So ist denkbar, dass manche Arbeiten das Survival ab Therapiebeginn, die anderen ab Diagnosestellung berechnen. Auch mit dem durchschnittlichen Erkrankungsalter bewegen sich die Daten hier in dem Bereich anderer Publikationen.

4.4 Chemotherapie

Bei dieser Arbeit hat sich gezeigt, dass der Einsatz von Chemotherapeutika das Überleben der Patienten signifikant verlängert. Dabei konnte eine postoperativ erreichte Lebensverlängerung von 41 auf 78 Wochen erzielt werden. In vergangenen Studien zu diesem Thema zeigte sich zwar oft ein Trend dahingehend ab, dass sich das Überleben mit Hilfe des Einsatzes von Chemotherapeutika verlängern lässt, aber oftmals unterschieden sich die Ergebnisse nicht signifikant. So beschrieben Walker et al. zwar einen Benefit für die Therapie mit Carmustine gegenüber keiner Chemotherapie, aber auch deren Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant [45,57,59]. Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte wenige Jahre später eine weitere Publikation, in der sie einen signifikanten Unterschied vor allem zwischen der Therapie mit Carmustine als Monotherapie und der Behandlung mit Procarbazin, high-dose-Methylprednisolone, bzw. keiner weiteren Chemotherapie aufzeigten [60].

Die Ergebnisse dieser Veröffentlichung bestätigen weitestgehend die in anderen Arbeiten beschriebenen Resultate [45,50,51,52,57,59,60,61]. So unterscheiden sich die Gruppen, Chemo versus keine Chemo, zwar signifikant, aber keineswegs hochsignifikant ($p = 0.045$).

Bei der Unterscheidung zwischen Temodal und CCNU hat sich ein Trend ($p = 0.064$) zu Gunsten von CCNU gezeigt. Auch hier korrelieren die Ergebnisse mit den Daten aus anderen Publikationen. So beschreiben Friedman et al. zwar eine sehr gute Bioverfügbarkeit und vor allem weniger

unerwünschte Nebenwirkungen von Temozolomide gegenüber anderen Alkylantien, aber auch sie können keinen signifikanten Unterschied beim Überleben feststellen [50].

4.5 Resektion

Bei der Auswertung der Resektion auf den Einfluss auf das Survival zeigte sich bei der Unterteilung in drei Gruppen - kein Resttumor, bis zwei Kubikzentimeter und darüber - kein signifikanter Unterschied. Zwar unterscheidet sich die Überlebenszeit der Gruppe ohne Resttumor mit 65 Wochen von den anderen zwei Gruppen mit 46 beziehungsweise 43 Wochen deutlich, aber eine Signifikanz ist hier wahrscheinlich wegen der kleinen Patientenzahlen pro Gruppe nicht gegeben. Während in der Vergangenheit der Einfluss der Radikalität der Resektion kontrovers diskutiert und die radikale Resektion vor allem beim Vorliegen von Masseneffekten propagiert wurde [31,33,62], erbrachten neuere Studien, dass das Überleben eindeutig mit dem Ergebnis der Operation korreliert [33,34,63], was den Trend dieser Studie bestätigt. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass in jüngerer Zeit mehr auf eine homogene Patientenpopulation geachtet wurde. So hat man die große Gruppe der supratentoriellen Gliomas auf Glioblastompatienten beschränkt, deren KFI und Alter mit in die Auswertung einbezogen und vor allem die Messmethoden verfeinert. Außerdem wurden unter anderem durch multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen gerechnet. Während früher das Ausmaß der Resektion auf dem subjektiven Eindruck des Chirurgen basierte und in total und subtotal eingeteilt wurden, hat man in neueren Studien die postoperativ verbliebenen Tumormassen mittels Volumetrie genau ausgemessen. So ist es denn auch möglich zu sagen, ab wie viel Prozent verbliebenem Resttumor der Patient einen Benefit erfährt. Wishoff et al. hat die Grenze bei 90% reseziertem Tumorgewebe gezogen, Lacroix et al. gehen gar von 98% aus [33,34].

4.6 Resektion in Kombination mit/ ohne Chemotherapie

Bei der Analyse, welchen Einfluss die Radikalität der Resektion nun in Kombination mit einer Chemotherapie hat, geht es um das zentrale Thema dieser Arbeit. Und da hat sich etwas Erstaunliches gezeigt. Es scheint so, dass die Patienten am meisten von einer Chemotherapie profitieren, bei denen ein postoperativer Resttumor von über zwei Kubikzentimetern nachzuweisen war. Hier unterschieden sich die Ergebnisse signifikant. Auch wenn sich die Ergebnisse bei den Gruppen mit weniger Resttumor nicht signifikant unterschieden, so konnte doch das mediane Überleben durch den Einsatz von Chemotherapeutika um über 60% verlängert werden.

Weil sich in der Gruppe mit einem Resttumor größer 2 cm³ nur sehr wenig Patienten waren wurde eine weitere Analyse angeschlossen, die komplette Resektion mit verbliebenem Restgewebe verglich. Auch hier bestätigte sich das oben genannte Ergebnis.

Nun stehen diese Daten im Gegensatz zu der Lehrmeinung, die davon ausgeht, dass eine Behandlung mit Chemotherapeutika umso erfolgreicher ist, je kleiner die Tumormasse zu Beginn der Therapie. Dies hängt damit zusammen, dass die Elimination einer Kinetik erster Ordnung folgt [44]. Auf der anderen Seite beschreiben Castro et al., dass der positive Effekt einer Resektion nicht nur in der Reduzierung der Tumorzellzahl und der Dekomprimierung zu sehen sind. Vielmehr erläutern sie auch, dass durch die Druckentlastung und durch den entstandenen Raum ein Reiz auf das Glioblastom entsteht, der die Zellen zur Proliferation anregt. Dies bedeutet, dass sich mehr Zellen in der empfindlichen S-Phase befinden, in der sie besonders stark auf die Chemo reagieren [64].

Nieder et al. führten eine Metaanalyse mehrerer Publikationen durch mit der Fragestellung, wie effektiv eine Reresektion bei einem Relapse höhergradiger Gliomas sei. Dies unter der Berücksichtigung, ob eine Chemo durchgeführt wurde oder nicht. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass hier die erneute Operation keine klaren Vorteile gegenüber der alleinigen Chemotherapie zu haben scheint. Als klare Aussage konnten sie eruieren, dass lediglich die Implantation von BCNU-Polymeren das Outcome der Patienten eindeutig verbessert [56,58,62,65]. Hier wurde allerdings nicht auf den Einfluss der Radikalität eingegangen.

4.7 Benefit für den Patienten

Zwar bedeuten die zurzeit angewandten Therapien für den Patienten eine starke körperliche und seelische Belastung, erreichen aber auf der anderen Seite eine Verlängerung des Überlebens auf das nahezu Vierfache der Zeit. Und die Daten dieser Arbeit haben im Wesentlichen noch einmal die Effektivität der Resektion und der Chemotherapie unterstrichen. Es bleibt an dieser Stelle aber schwierig anhand der erbrachten Ergebnisse klare Schlüsse bezüglich der genaueren Indikationsstellung für die Chemo in Relation zur Operation abzugeben. Selbst wenn wie oben beschrieben vor allem die Patienten mit einem verbliebenen Resttumorgewebe von der Chemotherapie profitieren, zeigt sich auch für die anderen Gruppen ein positiver Effekt. **Daraus wäre abzuleiten, dass - sofern es die Konstitution des Patienten erlaubt - es erstrebenswert ist eine Behandlung mit allen drei Therapien durchzuführen.**

4.8 Zusammenfassung

Solange es noch nicht möglich ist, das Glioblastom auf zellulärer Ebene kurativ zu behandeln, gilt es die Standardtherapien dahin gehend zu modifizieren, dass die Behandlung für den Patienten besser zu tolerieren ist und dass neben einer Lebenszeitverlängerung eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann. In dieser Arbeit konnte klar gezeigt werden, dass durch eine Chemotherapie eine erhebliche Lebenszeitverlängerung (81 versus 46 Wochen) erreicht werden kann. Der Einfluss der Chemotherapie gilt damit neben dem Alter des Patienten als prognostischer Faktor für das Überleben.

Auf der Ebene der Resektion gilt es, die intraoperative Tumordarstellung weiter zu verbessern, um eine noch bessere Radikalität bei möglichst optimaler Schonung des vitalen, tumorfreien Gewebes zu gewähren. Dafür sprechen die Ergebnisse aus den neueren groß angelegten Studien zu diesem Thema, die einen eindeutigen Benefit für den Patienten bei möglichst radikaler Resektion beschreiben. Ein Schritt in diese Richtung ist die Anwendung von 5-ALA. Auch hat es sich gezeigt, dass es sinnvoll ist, postoperativ den Resttumor möglichst genau zu bestimmen, um so einen Tumorprogress bestimmen und darüber hinaus zukünftige Studien auf exakt eruierten Daten aufbauen zu können. Denn auch in der vorliegenden Arbeit konnte der Trend eines positiven Einflusses der Radikalität der Resektion auf das Überleben gezeigt werden (65 versus 46 versus 43 Wochen). Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte jedoch das Ausmaß der Resektion nicht als prognostischer Faktor definiert werden.

Ganz entscheidend für die Zukunft muss es aber sein, noch mehr über die Biologie des GBM zu erfahren. Denn um wirklich durchgreifende Verbesserungen in der Behandlung zu erzielen bedarf es neuer Strategien, die der Entstehung und dem Progress dieses hochmalignen Tumors mehr gerecht werden.

Inhalt

1	Bedeutung, Biologie und Behandlung des Glioblastoma multiforme	4
1.1	Pathologische Klassifikation	5
1.2	Biologie des primären Glioblastoma multiforme	6
1.2.1	p53-Gen	7
1.2.2	Epidermal growth factor receptor (EGFR)	7
1.2.3	Chromosome 10, PTEN	8
1.2.4	Genveränderungen als prognostischer Faktor	8
1.3	Die Therapie des Glioblastoma multiforme	8
1.3.1	Operation	8
1.3.2	Radiotherapie	9
1.3.3	Chemotherapie	9
2	Methoden	10
2.1	Patientenrecherche und -verwaltung	10
2.1.1	Datenbank	10
2.1.2	Aktualisierung	10
2.2	Diagnostik/ Verlauf	10
2.3	Neuronavigation	11
2.4	5-Aminolaevulinsäure (5-ALA)	12
2.5	Medikation	13
2.6	Volumetrie	13
2.6.1	Recherche	13
2.6.2	Überspielen der MRT-Reihen	14
2.6.3	Volumetrische Vermessung	14
2.7	Erhobene Daten	16
2.8	Statistische Analyse	16
2.9	Ein-/ Ausschlusskriterien	17
3	Ergebnisse	17
3.1	Explorative und deskriptive Datenanalyse	17
3.2	Analyse des Survivals	19
3.2.1	Chemotherapie versus keine Chemotherapie	20
3.2.2	Temodal versus CCNU	20
3.2.3	Einfluss der Resektion	21
3.2.4	Resektion in Kombination mit/ ohne Chemotherapie	23
3.2.5	Resektion bezogen auf das jeweilige Chemotherapeutikum	28
3.2.6	Time to progression	28
3.3	Coxregression	29
4	Diskussion	31
4.1	Fragestellung und Ziel	31
4.2	Patientenpopulation	31
4.3	Überleben	31
4.4	Chemotherapie	31
4.5	Resektion	32

4.6	Resektion in Kombination mit/ ohne Chemotherapie	32
4.7	Benefit für den Patienten	32
4.8	Zusammenfassung	33
5	Inhalt	34
6	Referenzliste	36

5 Referenzliste

- [1] Landis, S. H.; Murray, T.; Bolden, S. und Wingo, P. A. (1999): Cancer statistics, 1999, *CA Cancer J.Clin.* 49 [1], Seite 8-31, 1. URL: PM:10200775
- [2] Smith, J. S. und Jenkins, R. B. (2000): Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, significance, and prognostic implications, *Front Biosci.* 5, Seite D213-D231. URL: PM:10702383
- [3] Polednak, A. P. und Flannery, J. T. (1995): Brain, other central nervous system, and eye cancer, *Cancer* 75 [1 Suppl], Seite 330-337. URL: PM:8001004
- [4] Dumas-Duport, C.; Scheithauer, B.; O'Fallon, J. und Kelly, P. (1988): Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method, *Cancer* 62 [10], Seite 2152-2165. URL: PM:3179928
- [5] Shapiro, J. R. (2002): Genetic alterations associated with adult diffuse astrocytic tumors, *Am.J.Med.Genet.* 115 [3], Seite 194-201. URL: PM:12407701
- [6] Yarden, Y. und Ullrich, A. (1988): Growth factor receptor tyrosine kinases, *Annu.Rev.Biochem.* 57, Seite 443-478. URL: PM:3052279
- [7] Ekstrand, A. J.; James, C. D.; Cavenee, W. K.; Seliger, B.; Pettersson, R. F. und Collins, V. P. (1991): Genes for epidermal growth factor receptor, transforming growth factor alpha, and epidermal growth factor and their expression in human gliomas in vivo, *Cancer Res.* 51 [8], Seite 2164-2172. URL: PM:2009534
- [8] von, Deimling A.; Louis, D. N.; von, Ammon K.; Petersen, I.; Hoell, T.; Chung, R. Y.; Martuza, R. L.; Schoenfeld, D. A.; Yasargil, M. G.; Wiestler, O. D. und . (1992): Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme, *J.Neurosurg.* 77 [2], Seite 295-301. URL: PM:1320666
- [9] Wong, A. J.; Bigner, S. H.; Bigner, D. D.; Kinzler, K. W.; Hamilton, S. R. und Vogelstein, B. (1987): Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 84 [19], Seite 6899-6903. URL: PM:3477813
- [10] Ekstrand, A. J.; Sugawa, N.; James, C. D. und Collins, V. P. (1992): Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 89 [10], Seite 4309-4313. URL: PM:1584765
- [11] Wikstrand, C. J.; McLendon, R. E.; Friedman, A. H. und Bigner, D. D. (1997): Cell surface localization and density of the tumor-associated variant of the epidermal growth factor receptor, EGFRvIII, *Cancer Res.* 57 [18], Seite 4130-4140. URL: PM:9307304
- [12] Albarosa, R.; Colombo, B. M.; Roz, L.; Magnani, I.; Pollo, B.; Cirenei, N.; Giani, C.; Conti, A. M.; DiDonato, S. und Finocchiaro, G. (1996): Deletion mapping of gliomas suggest the presence of two small regions for candidate tumor-suppressor genes in a 17-cM interval on chromosome 10q, *Am.J.Hum.Genet.* 58 [6], Seite 1260-1267. URL: PM:8651304
- [13] Ichimura, K.; Schmidt, E. E.; Miyakawa, A.; Goike, H. M. und Collins, V. P. (1998): Distinct patterns of deletion on 10p and 10q suggest involvement of multiple tumor suppressor genes in the development of astrocytic gliomas of different malignancy grades, *Genes Chromosomes.Cancer* 22 [1], Seite 9-15. URL: PM:9591629
- [14] Karlbom, A. E.; James, C. D.; Boethius, J.; Cavenee, W. K.; Collins, V. P.; Nordenskjold, M. und Larsson, C. (1993): Loss of heterozygosity in malignant gliomas involves at least three distinct regions on chromosome 10, *Hum.Genet.* 92 [2], Seite 169-174. URL: PM:8370584
- [15] Kimmelman, A. C.; Ross, D. A. und Liang, B. C. (1996): Loss of heterozygosity of chromosome 10p in human gliomas, *Genomics* 34 [2], Seite 250-254. URL: PM:8661060
- [16] Ransom, D. T.; Ritland, S. R.; Moertel, C. A.; Dahl, R. J.; O'Fallon, J. R.; Scheithauer, B. W.; Kimmel, D. W.; Kelly, P. J.; Olopade, O. I.; Diaz, M. O. und . (1992): Correlation of cytogenetic analysis and loss of heterozygosity studies in human diffuse astrocytomas and mixed oligo-astrocytomas, *Genes Chromosomes.Cancer* 5 [4], Seite 357-374. URL: PM:1283325
- [17] Rasheed, B. K.; Fuller, G. N.; Friedman, A. H.; Bigner, D. D. und Bigner, S. H. (1992): Loss of heterozygosity for 10q loci in human gliomas, *Genes Chromosomes.Cancer* 5 [1], Seite 75-82. URL: PM:1384665
- [18] Schmidt, E. E.; Ichimura, K.; Reifenberger, G. und Collins, V. P. (1994): CDKN2 (p16/MTS1) gene deletion or CDK4 amplification occurs in the majority of glioblastomas, *Cancer Res.* 54 [24], Seite 6321-6324. URL: PM:7987821
- [19] Cantley, L. C. und Neel, B. G. (1999): New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway,

- Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 96 [8], Seite 4240-4245. URL: PM:10200246
- [20] Bouvier-Labit, C.; Chinot, O.; Ochi, C.; Gambarelli, D.; Dufour, H. und Figarella-Branger, D. (1998): Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas, *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 24 [5], Seite 381-388. URL: PM:9821169
- [21] Dorward, N. L.; Hawkins, R. A. und Whittle, I. R. (1993): Epidermal growth factor receptor activity and clinical outcome in glioblastoma and meningioma, *Br.J.Neurosurg.* 7 [2], Seite 197-199. URL: PM:8388222
- [22] Jaros, E.; Perry, R. H.; Adam, L.; Kelly, P. J.; Crawford, P. J.; Kalbag, R. M.; Mendelow, A. D.; Sengupta, R. P. und Pearson, A. D. (1992): Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours, *Br.J.Cancer* 66 [2], Seite 373-385. URL: PM:1503912
- [23] Kordek, R.; Biernat, W.; Alwasiak, J.; Maculewicz, R.; Yanagihara, R. und Liberski, P. P. (1995): p53 protein and epidermal growth factor receptor expression in human astrocytomas, *J.Neurooncol.* 26 [1], Seite 11-16. URL: PM:8583240
- [24] Leenstra, S.; Bijlsma, E. K.; Troost, D.; Oosting, J.; Westerveld, A.; Bosch, D. A. und Hulsebos, T. J. (1994): Allele loss on chromosomes 10 and 17p and epidermal growth factor receptor gene amplification in human malignant astrocytoma related to prognosis, *Br.J.Cancer* 70 [4], Seite 684-689. URL: PM:7917918
- [25] Leenstra, S.; Oskam, N. T.; Bijleveld, E. H.; Bosch, D. A.; Troost, D. und Hulsebos, T. J. (1998): Genetic sub-types of human malignant astrocytoma correlate with survival, *Int.J.Cancer* 79 [2], Seite 159-165. URL: PM:9583731
- [26] Rainov, N. G.; Dobberstein, K. U.; Bahn, H.; Holzhausen, H. J.; Lautenschlager, C.; Heidecke, V. und Burkert, W. (1997): Prognostic factors in malignant glioma: influence of the overexpression of oncogene and tumor-suppressor gene products on survival, *J.Neurooncol.* 35 [1], Seite 13-28. URL: PM:9266437
- [27] Schlegel, J.; Merdes, A.; Stumm, G.; Albert, F. K.; Forsting, M.; Hynes, N. und Kiessling, M. (1994): Amplification of the epidermal-growth-factor-receptor gene correlates with different growth behaviour in human glioblastoma, *Int.J.Cancer* 56 [1], Seite 72-77. URL: PM:8262681
- [28] Schober, R.; Bilzer, T.; Waha, A.; Reifenberger, G.; Wechsler, W.; von, Deimling A.; Wiestler, O. D.; Westphal, M.; Kemshead, J. T.; Vega, F. und . (1995): The epidermal growth factor receptor in glioblastoma: genomic amplification, protein expression, and patient survival data in a therapeutic trial, *Clin.Neuropathol.* 14 [3], Seite 169-174. URL: PM:7671460
- [29] Waha, A.; Baumann, A.; Wolf, H. K.; Fimmers, R.; Neumann, J.; Kindermann, D.; Astrahantseff, K.; Blumcke, I.; von, Deimling A. und Schlegel, U. (1996): Lack of prognostic relevance of alterations in the epidermal growth factor receptor-transforming growth factor-alpha pathway in human astrocytic gliomas, *J.Neurosurg.* 85 [4], Seite 634-641. URL: PM:8814167
- [30] Kreth, F. W.; Warnke, P. C.; Scheremet, R. und Ostertag, C. B. (1993): Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme, *J.Neurosurg.* 78 [5], Seite 762-766. URL: PM:8385709
- [31] Kreth, F. W.; Berlis, A.; Spiropoulou, V.; Faist, M.; Scheremet, R.; Rossner, R.; Volk, B. und Ostertag, C. B. (1999): The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults, *Cancer* 86 [10], Seite 2117-2123. URL: PM:10570440
- [32] Barker, F. G.; Prados, M. D.; Chang, S. M.; Gutin, P. H.; Lamborn, K. R.; Larson, D. A.; Malec, M. K.; McDermott, M. W.; Sneed, P. K.; Wara, W. M. und Wilson, C. B. (1996): Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme, *J.Neurosurg.* 84 [3], Seite 442-448. URL: PM:8609556
- [33] Wisoff, J. H.; Boyett, J. M.; Berger, M. S.; Brant, C.; Li, H.; Yates, A. J.; Guire-Cullen, P.; Turski, P. A.; Sutton, L. N.; Allen, J. C.; Packer, R. J. und Finlay, J. L. (1998): Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945, *J.Neurosurg.* 89 [1], Seite 52-59. URL: PM:9647172
- [34] Lacroix, M.; bi-Said, D.; Fournay, D. R.; Gokaslan, Z. L.; Shi, W.; DeMonte, F.; Lang, F. F.; McCutcheon, I. E.; Hassenbusch, S. J.; Holland, E.; Hess, K.; Michael, C.; Miller, D. und Sawaya, R. (2001): A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival, *J.Neurosurg.* 95 [2], Seite 190-198. URL: PM:11780887
- [35] Metcalfe, S. E. und Grant, R. (2001): Biopsy versus resection for malignant glioma, *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [3], Seite CD002034. URL: PM:11687008
- [36] Iwama, T.; Yamada, H.; Sakai, N.; Andoh, T.; Nakashima, T.; Hirata, T. und Funakoshi, T.

- (1991): Correlation between magnetic resonance imaging and histopathology of intracranial glioma, *Neurol.Res.* 13 [1], Seite 48-54. URL: PM:1675447
- [37] Tovi, M.; Hartman, M.; Lilja, A. und Ericsson, A. (1994): MR imaging in cerebral gliomas. Tissue component analysis in correlation with histopathology of whole-brain specimens, *Acta Radiol.* 35 [5], Seite 495-505. URL: PM:8086262
- [38] Vaquero, J.; Martinez, R. und Manrique, M. (2000): Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary?, *Surg.Neurol.* 53 [5], Seite 432-437. URL: PM:10874141
- [39] Gliński, B. (1993): Postoperative hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in malignant gliomas. A preliminary report on a randomized trial, *J.Neurooncol.* 16 [2], Seite 167-172. URL: PM:8289094
- [40] Lei, Y. H. (1990): [Combined surgery and radiotherapy of glioblastoma multiforme--report of 73 cases], *Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi.* 12 [6], Seite 469-471. URL: PM:1963841
- [41] Lutterbach, J.; Weigel, P.; Guttenberger, R. und Hinkelbein, W. (1999): Accelerated hyperfractionated radiotherapy in 149 patients with glioblastoma multiforme, *Radiother.Oncol.* 53 [1], Seite 49-52. URL: PM:10624853
- [42] Mayer, E. G.; Boone, M. L. und Aristizabal, S. A. (1976): Role of radiation therapy in the management of neoplasms of the central nervous system, *Adv.Neurol.* 15, Seite 201-220. URL: PM:180777
- [43] Barker, F. G.; Chang, S. M.; Larson, D. A.; Sneed, P. K.; Wara, W. M.; Wilson, C. B. und Prados, M. D. (2001): Age and radiation response in glioblastoma multiforme, *Neurosurgery* 49 [6], Seite 1288-1297. URL: PM:11846927
- [44] Forth, W.; Henschler, D.; and Rummel, W. (1998):
- [45] Walker, M. D.; Green, S. B.; Byar, D. P.; Alexander E Jr; Batzdorf, U.; Brooks, W. H.; Hunt, W. E.; MacCarty, C. S.; Mahaley, M. S., Jr.; Mealey, J., Jr.; Owens, G.; Ransohoff, J.; Robertson, J. T.; Shapiro, W. R.; Smith, K. R., Jr.; Wilson, C. B. und Strike, T. A. (1980): Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery, *N.Engl.J.Med.* 303 [23], Seite 1323-1329. URL: PM:7001230
- [46] Wiestler, O.; Kleihues, P. und Pegg, A. E. (1984): O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity in human brain and brain tumors, *Carcinogenesis* 5 [1], Seite 121-124. URL: PM:6690082
- [47] Kat, A.; Thilly, W. G.; Fang, W. H.; Longley, M. J.; Li, G. M. und Modrich, P. (1993): An alkylation-tolerant, mutator human cell line is deficient in strand-specific mismatch repair, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 90 [14], Seite 6424-6428. URL: PM:8341649
- [48] Koi, M.; Umar, A.; Chauhan, D. P.; Cherian, S. P.; Carethers, J. M.; Kunkel, T. A. und Boland, C. R. (1994): Human chromosome 3 corrects mismatch repair deficiency and microsatellite instability and reduces N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine tolerance in colon tumor cells with homozygous hMLH1 mutation, *Cancer Res.* 54 [16], Seite 4308-4312. URL: PM:8044777
- [49] Schold, S. C., Jr.; Brent, T. P.; von, Hofe E.; Friedman, H. S.; Mitra, S.; Bigner, D. D.; Swenberg, J. A. und Kleihues, P. (1989): O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase and sensitivity to procarbazine in human brain-tumor xenografts, *J.Neurosurg.* 70 [4], Seite 573-577. URL: PM:2926498
- [50] Friedman, H. S.; Kerby, T. und Calvert, H. (2000): Temozolomide and treatment of malignant glioma, *Clin.Cancer Res.* 6 [7], Seite 2585-2597. URL: PM:10914698
- [51] Engelhard, H. H. (2000): The role of interstitial BCNU chemotherapy in the treatment of malignant glioma, *Surg.Neurol.* 53 [5], Seite 458-464. URL: PM:10874145
- [52] Fine, H. A.; Dear, K. B.; Loeffler, J. S.; Black, P. M. und Canellos, G. P. (1993): Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults, *Cancer* 71 [8], Seite 2585-2597. URL: PM:8453582
- [53] Taschner, C. A. (2000):
- [54] Olzowy, B.; Hundt, C. S.; Stocker, S.; Bise, K.; Reulen, H. J. und Stummer, W. (2002): Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid, *J.Neurosurg.* 97 [4], Seite 970-976. URL: PM:12405389
- [55] Brandes, A. A.; Vastola, F.; Basso, U.; Berti, F.; Pinna, G.; Rotilio, A.; Gardiman, M.; Scienza, R.; Monfardini, S. und Ermani, M. (2003): A prospective study on glioblastoma in the elderly, *Cancer* 97 [3], Seite 657-662. URL: PM:12548608
- [56] Brandes, A. A.; Scelzi, E.; Zampieri, P.; Rigon, A.; Rotilio, A.; Amista, P.; Berti, F. und Fiorentino, M. V. (1997): Phase II trial with BCNU plus alpha-interferon in patients with recurrent high-grade gliomas, *Am.J.Clin.Oncol.* 20 [4], Seite 364-367. URL: PM:9256890
- [57] Burton, E. C. und Prados, M. D. (2000): Malignant gliomas, *Curr.Treat.Options.Oncol.* 1 [5], Seite 459-468. URL: PM:12057153
- [58] van den Bent, M. J.; Schellens, J. H.; Vecht, C. J.; Sillevs Smit, P. A.; Loosveld, O. J.; Ma, J.; Tijssen, C. C.; Jansen, R. L.; Kros,

- J. M. und Verweij, J. (1998): Phase II study on cisplatin and ifosfamide in recurrent high grade gliomas, *Eur.J.Cancer* 34 [10], Seite 1570-1574. URL: PM:9893630
- [59] Prados, M. D. und Russo, C. (1998): Chemotherapy of brain tumors, *Semin.Surg.Oncol.* 14 [1], Seite 88-95. URL: PM:9407635
- [60] Green, S. B.; Byar, D. P.; Walker, M. D.; Pistenmaa, D. A.; Alexander E Jr; Batzdorf, U.; Brooks, W. H.; Hunt, W. E.; Mealey, J., Jr.; Odom, G. L.; Paoletti, P.; Ransohoff, J.; Robertson, J. T.; Selker, R. G.; Shapiro, W. R.; Smith, K. R., Jr.; Wilson, C. B. und Strike, T. A. (1983): Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma, *Cancer Treat.Rep.* 67 [2], Seite 121-132. URL: PM:6337710
- [61] Prados, M. D. und Levin, V. (2000): Biology and treatment of malignant glioma, *Semin.Oncol.* 27 [3 Suppl 6], Seite 1-10. URL: PM:10866344
- [62] Nieder, C.; Grosu, A. L. und Molls, M. (2000): A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas, *Cancer Treat.Rev.* 26 [6], Seite 397-409. URL: PM:11139371
- [63] Ammirati, M.; Vick, N.; Liao, Y. L.; Ciric, I. und Mikhael, M. (1987): Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas, *Neurosurgery* 21 [2], Seite 201-206. URL: PM:2821446
- [64] Castro, M. G.; Cowen, R.; Williamson, I. K.; David, A.; Jimenez-Dalmaroni, M. J.; Yuan, X.; Bigliari, A.; Williams, J. C.; Hu, J. und Lowenstein, P. R. (2003): Current and future strategies for the treatment of malignant brain tumors, *Pharmacol.Ther.* 98 [1], Seite 71-108. URL: PM:12667889
- [65] Bleehen, N. M.; Freedman, L. S. und Stenning, S. P. (1989): A randomized study of CCNU with and without benznidazole in the treatment of recurrent grades 3 and 4 astrocytoma. Report to the Medical Research Council by the Brain Tumor Working Party, *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 16 [4], Seite 1077-1081. URL: PM:2539345

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Jochen Hubertus, an Eides Statt, dass die hier vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur wurden vollständig angegeben.

Berlin, den 16. Februar 2004

Hubertus